



über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Rilpivirin

Vom 5. Juli 2012

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Verfahrensablauf.....	11
4. Beschluss.....	13
5. Anhang.....	18
5.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	18
B. Bewertungsverfahren.....	21
1. Bewertungsgrundlagen.....	21
2. Bewertungsentscheidung.....	21
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	21
2.2 Nutzenbewertung.....	21
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....	22
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	23
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	25
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	26
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	26
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	27
5.1 Stellungnahme Janssen-Cilag GmbH.....	27
5.2 Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (DAGNÄ).....	47
5.3 Stellungnahme der MSD SHARP & Dohme GmbH.....	53
5.4 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.....	57
5.5 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA.....	60
5.6 Stellungnahme der ViiV Healthcare GmbH.....	65
5.7 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	70
5.8 Stellungnahme der Deutschen AIDS- Gesellschaft e.V.....	76

5.9	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller	89
5.10	Stellungnahme des Bundesverbands Pharmazeutischen Industrie	98
D.	Anlagen	103
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	103
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	111

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Rilpivirin ist der 15. Januar 2012. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 VerfO am 16. Januar 2012 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. April 2012 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung (IQWiG A12-04) und der hierzu im schriftlichen und mündlichen

Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde bei der Nutzenbewertung von Rilpivirin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Rilpivirin (Edurant[®]) gemäß Fachinformation:

Edurant[®] in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. *Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.*

Für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

Proteaseinhibitoren (PI):

Saquinavir, Indinavir, Nelfinavir, Lopinavir, Fosamprenavir, Atazanavir, Ritonavir ("Boosterung")

Nukleosid-/Nukleotidanaloga (NRTI):

Zidovudin, Didanosin, Stavudin, Lamivudin, Abacavir, Tenofovir, Emtricitabin

Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI):

Nevirapin, Efavirenz

Andere antivirale Mittel:

Raltegravir

2. *Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.*

Eine nichtmedikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Fall nicht in Betracht.

3. *Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.*

Entsprechende Beschlüsse des G-BA liegen noch nicht vor.

4. *Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.*

Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Zur Initialtherapie der HIV-1-Infektion stehen NRTI, NNRTI, Proteaseinhibitoren und ein Integraseinhibitor zur Verfügung. Aufgrund prospektiver randomisierter Studien, ihrer vergleichbaren antiviralen Wirksamkeit sowie ihres günstigen Nebenwirkungsprofils sollten Emtricitabin oder Lamivudin Bestandteil jeder Primärkombination sein. Kombinationen aus zwei NRTI mit einem NNRTI oder einem Proteaseinhibitor oder mit Raltegravir haben sich als sehr wirksam, sicher und gut verträglich erwiesen. Dabei zeigt die Kombination mit einem NNRTI sehr gute Wirksamkeit und ein niedrigeres Risiko kardiovaskulärer Komplikationen, während die Kombination mit einem Proteaseinhibitor bei etwas geringerer Wirksamkeit ein geringeres Risiko der Resistenzentwicklung aufweist. Die Kombination mit Raltegravir erscheint Efavirenz gleichwertig, wobei Langzeiterfahrungen für Raltegravir noch fehlen. Als NNRTI-Kombinationspartner werden Efavirenz (mit Einschränkung bei Schwangerschaft) oder Nevirapin (mit Einschränkung bei Lebererkrankung) empfohlen. Als NRTI-Komponente werden Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin bevorzugt empfohlen.

5. *Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.*

Mehrere Alternativen bestehen im vorliegenden Fall nicht.

Aus der unter Punkt 4 dargestellten Evidenz ergeben sich als Therapieoptionen für die Behandlung der HIV-1-Infektion bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml die Kombination des NNRTI Efavirenz mit den bevorzugt empfohlenen NRTI-Kombinationen Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 17. November 2011 folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

"Efavirenz in Kombination mit zwei NRTI (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)."

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

In seinem Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer zur Beantwortung der Fragestellung die Metaanalyse der Ergebnisse von drei randomisierten kontrollierten Studien vorgelegt, den Studien C204 (*A phase II b randomized, partially blinded, dose-finding trial of TMC278 in antiretroviral naive HIV-1 infected subjects*), C209 (*Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1, ECHO*) und C215 (*Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1, THRIVE*).

Von den insgesamt 1.736 in die Studienauswertung eingeschlossenen Patienten stellen 1.550 Patienten (C204 = 182, C209 = 690, C215 = 678) die Ausgangspopulation dar (im Folgenden "Studiengesamtpopulation"). Davon bilden die 815 Patienten mit einer Ausgangsviruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml (C204 = 117, C209 = 344, C215 = 354) die "Zulassungspopulation". Die Patienten wurden in den Prüfarmen mit 25 mg/d Rilpivirin (429 Patienten, davon 300 Männer und 109 Frauen) und in den Vergleichsarmen mit 600 mg/d Efavirenz (386 Patienten, davon 279 Männer und 107 Frauen) jeweils in Kombination mit einer Sockeltherapie (Backbone-Therapie) behandelt. Als Sockeltherapie wurden Tenofovir plus Emtricitabin, Zidovudin plus Lamivudin oder Abacavir plus Lamivudin angewendet.

Von 429 bzw. 386 Patienten in den Rilpivirin-Armen bzw. in den Efavirenz-Armen erhielten 298 (69,5 %) bzw. 271 (70,2 %) Patienten die Sockeltherapie Tenofovir plus Emtricitabin, 109 (25,4 %) bzw. 97 (25,1 %) Patienten die Sockeltherapie Zidovudin plus Lamivudin und 22 (5,1 %) bzw. 18 (4,7 %) Patienten die Sockeltherapie Abacavir plus Lamivudin.

Die Sockeltherapie Zidovudin plus Lamivudin ist nicht Bestandteil der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Einfluss der Sockeltherapie ist auf Endpunktebene unterschiedlich. Für die der Nutzenbewertung zugrunde gelegten Endpunkte "Virologisches Ansprechen (Viruslast)", "Körperliche Gesundheit", "Psychische Gesundheit", "Gesamtrate unerwünschter Ereignisse", "schwerwiegende unerwünschte Ereignisse", "Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse", "Hautereignisse" und "Erkrankungen des Nervensystems (SOC)" zeigt der Interaktionstest keine Beeinflussung der Studienergebnisse durch die Sockeltherapie. Daher wird die Metaanalyse für diese Endpunkte als für die Beantwortung der Fragestellung "Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie" geeignet bewertet. Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird für diese Endpunkte grundsätzlich als Beleg eingestuft. Für den Endpunkt "Virologisches Versagen (Resistenzen)" zeigt der Interaktionstest eine moderate Beeinflussung der Studienergebnisse durch die Sockeltherapie und für den Endpunkt "Psychiatrische Ereignisse" eine deutliche Beeinflussung der Studienergebnisse durch die Sockeltherapie. Daher wird die Metaanalyse des pharmazeutischen Unternehmers für diese beiden Endpunkte als für die Beantwortung der Fragestellung "Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie" eingeschränkt geeignet bewertet. Eine zusammenfassende Auswertung wurde daher nicht vorgenommen (siehe Abschnitt "Begründung").

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers liegen die Studienergebnisse für alle im Dossier dargestellten Endpunkte für eine Behandlungsdauer von 48 Wochen ("Woche-48-Daten") für die Studiengesamtpopulation und für die Zulassungspopulation vor, sowie die Studienergebnisse für eine Behandlungsdauer von 96 Wochen ("Woche-96-Daten") für die Studiengesamtpopulation. Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer die Woche-96-Daten für die Zulassungspopulation für die Endpunkte "Virologisches Ansprechen" (Männer, Frauen, gesamt), "Hautausschläge" und "Neurologische Ereignisse" sowie die Wochen-48-Daten und die Woche-96-Daten für den Endpunkt "Erkrankungen des Nervensystems (SOC, *system organ class*)" nachgereicht.

Der G-BA legt der Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie die Woche-48-Daten für die Zulassungspopulation zugrunde, unter unterstützender Berücksichtigung der im schriftlichen Stellungnahmeverfahren für die Zulassungspopulation vorgelegten Woche-96-Daten.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Rilpivirin wie folgt bewertet:

Für antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml liegt ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Rilpivirin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie "Efavirenz in Kombination mit zwei NRTI (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)" handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens, da eine relevante Vermeidung neurologischer Nebenwirkungen erreicht wird.

Für den Endpunkt "Virologisches Ansprechen (Viruslast)" liegt für Rilpivirin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Der Endpunkt "Virologisches Ansprechen (Viruslast)" ist im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant. Der Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt grundsätzlich quantifizierbar. Die Woche-48-Daten zeigen ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Rilpivirin (89,3 % vs. 83,4 %; AD = 5,9 %; RR 0,65 [0,45; 0,93]; $p = 0,017$), für das sich ein geschlechtsspezifischer Unterschied andeutet ($p = 0,05$; $I^2 = 73,5\%$ (Dossier) bzw. $p = 0,048$; $I^2 = 74,3\%$ (IQWiG A12-04, S. 31)). Bei nach Geschlecht getrennter Betrachtung liegt für Männer ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Rilpivirin vor (91,3 % vs. 82,4 %; AD = 8,9 %; RR 0,50 [0,32; 0,77]; $p = 0,002$), nicht jedoch für Frauen (84,5 % vs. 86,0 %; RR 1,06; [0,58; 1,96]; $p = 0,845$) (IQWiG A12-04 S. 31). Die Woche-96-Daten zeigen eine Abschwächung des Subgruppenunterschieds für das Merkmal Geschlecht ($p = 0,21$; $I^2 = 36,5\%$), der Effektgröße und des Effektunterschiedes zwischen der Rilpivirin- und der Efavirenz-Gruppe. Das Ergebnis ist für Männer noch statistisch signifikant (85,7 % vs. 78,5 %; AD = 7,2 %; RR 0,67 [0,44; 1,00]; $p = 0,05$); für die Gesamtgruppe jedoch nicht mehr statistisch signifikant (83,2 % vs. 78,5 %; RR 0,78 [0,57; 1,06]; $p = 0,12$).

Da der Subgruppenunterschied für das Merkmal Geschlecht zu Woche 96 nur noch als gering bis moderat einzustufen ist, und vor dem Hintergrund der bisherigen Erfahrungen in der HIV-Therapie ein geschlechtsspezifischer Unterschied virusbiologisch nicht plausibel und medizinisch nicht begründet erscheint, wird die Bewertung des Endpunktes "Virologisches Ansprechen" nicht nach Geschlechtern getrennt vorgenommen. Für die Gesamtgruppe zeigen die Woche-96-Daten kein statistisch signifikantes Ergebnis. Es liegt daher für den Endpunkt "Virologisches Ansprechen (Viruslast)" für Rilpivirin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Für den Endpunkt "Virologisches Versagen (Resistenzen)" zeigt der Interaktionstest eine moderate Beeinflussung der Studienergebnisse durch die Sockeltherapie ($p = 0,11$;

$I^2 = 55,6\%$ (Dossier; nur Studien C209 und C215)). Die zusammenfassende Auswertung wurde daher nicht berücksichtigt. Bei Betrachtung der Studienergebnisse für die Sockeltherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen sich statistisch nicht signifikante Ergebnisse. Ein geringerer oder größerer Schaden von Rilpivirin gegenüber Efavirenz kann aus den vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden.

In Betrachtung der neurologischen Nebenwirkungen wertet der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Endpunkt "Erkrankungen des Nervensystems (SOC)" als gering. Die Studienergebnisse zeigen für Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine statistisch signifikante, klinisch relevante Vermeidung neurologischer Nebenwirkungen. Die Vermeidung neurologischer Nebenwirkungen ist unmittelbar patientenrelevant. Die häufigsten unerwünschten neurologischen Ereignisse in Prüf- und Vergleichsarm der Studien C209 und C215 waren laut EPAR (European Public Assessment Report) "Schwindel", "Kopfschmerzen", "Somnolenz" und "Konzentrationsstörung".

Um die neurologischen Nebenwirkungen abzubilden, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zwei Endpunkte beschrieben: der Endpunkt "Neurologische Ereignisse" und der Endpunkt "Erkrankungen des Nervensystems (SOC)". In der Operationalisierung setzt sich der Endpunkt "Neurologische Ereignisse" aus mehreren MedDRA *preferred terms* neurologischer Ereignisse zusammen, die in den jeweiligen Studien nicht eindeutig präspezifiziert und studienübergreifend nicht identisch waren. Daher wird das Verzerrungspotenzial dieser Auswertung als hoch eingestuft. Der Endpunkt "Erkrankungen des Nervensystems (SOC)" nimmt im Unterschied hierzu keine nachträgliche Auswahl bestimmter Ereignisse vor. Es werden – bis auf diejenigen Ereignisse, die den prioritären *primary* SOC's Infektionen und Neoplasmen zugeordnet werden – alle Ereignisse erfasst, die die SOC "Erkrankungen des Nervensystems" einschließt. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Operationalisierung für den Endpunkt "Erkrankungen des Nervensystems (SOC)" niedriger als für den Endpunkt "Neurologische Ereignisse" bewertet und daher der Endpunkt "Erkrankungen des Nervensystems (SOC)" für die Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin herangezogen. Die Aussagesicherheit der vorliegenden Metaanalyse zu diesem Endpunkt wird als hinreichend für einen Beleg eingestuft. Der Vergleich der Woche-48-Daten (32,6 % vs. 47,4 %; AD = 14,8 %; RR 0,69 [0,58; 0,82]; $p < 0,0001$) mit den Woche-96-Daten (35,2 % vs. 49,1 %; AD = 13,9 %; RR 0,72, [0,61; 0,84]; $p < 0,0001$) zeigt für die Zulassungspopulation eine leichte Zunahme der Effektgröße und eine leichte Verringerung des Effektunterschieds bei weiterhin statistisch signifikantem Ergebnis. Die unterstützende Berücksichtigung der Woche-96-Daten führt nicht zu einer Änderung der Bewertung.

Für den Endpunkt "Hautereignisse" liegt für Rilpivirin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Um die dermatologischen Nebenwirkungen abzubilden, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zwei Endpunkte beschrieben: der Endpunkt "Hautereignisse" und der Endpunkt "Hautausschläge" als Untergruppe der "Hautereignisse". Der Endpunkt "Hautereignisse" wird als übergeordneter Endpunkt für die Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin herangezogen. In der Operationalisierung setzt sich der Endpunkt "Hautereignisse" aus mehreren MedDRA *preferred terms* dermatologischer Ereignisse zusammen, die in den jeweiligen Studien nicht eindeutig präspezifiziert und studienübergreifend nicht identisch waren. Daher wird das Verzerrungspotenzial dieser Auswertung als hoch eingestuft. Für den Endpunkt "Hautereignisse" zeigt sich zwischen den Studien eine moderate Heterogenität (IQWiG: $p = 0,087$; $I^2 = 59,1\%$). Eine zusammenfassende Auswertung wurde daher nicht

vorgenommen. Auf Basis der Einzelstudienresultate zeigte sich in der Studie C215 ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Rilpivirin. Die Studien C204 und C209 zeigen jeweils eine statistisch nicht signifikante Vermeidung von Hautereignissen im Trend zugunsten Rilpivirin. Die hohe Heterogenität der Studienergebnisse der Studien C209 und C215 ist in Anbetracht des sehr ähnlichen Studiendesigns nicht nachvollziehbar. Aufgrund dieser Unsicherheit kann ein geringerer Schaden von Rilpivirin gegenüber Efavirenz aus den vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden.

Für den Endpunkt "Psychiatrische Ereignisse" zeigt der Interaktionstest eine deutliche Beeinflussung der Studienergebnisse durch die Sockeltherapie (Dossier: $p = 0,03$; $I^2 = 72,8\%$ bzw. IQWiG: $p = 0,044$; $I^2 = 68,0\%$). Die zusammenfassende Auswertung wurde daher nicht berücksichtigt. Bei Betrachtung der Studienergebnisse für die Sockeltherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen sich ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis mit Trend zugunsten Rilpivirin für die Sockeltherapie Tenofovir plus Emtricitabin und ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten Efavirenz für die Sockeltherapie Abacavir plus Lamivudin. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten mit Abacavir-Lamivudin-Sockeltherapie ist das Ergebnis unpräzise. Die untere Grenze des Konfidenzintervalls liegt nur knapp oberhalb der Gruppengleichheit. Der Effekt wird daher als zu geringfügig eingestuft, um die Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Rilpivirin in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin gegenüber Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin zu rechtfertigen.

Aus den vorgelegten Daten lässt sich für die Dimension "Gesundheitsbezogene Lebensqualität" (körperliche und psychische Gesundheit, SF-36v2) kein Zusatznutzen für Rilpivirin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Hinzu kommt, dass die Verringerung von Nebenwirkungen nicht zu einer relevanten Verbesserung der Lebensqualität geführt hat.

Im Rahmen einer wertenden Gesamtbetrachtung der untersuchten Endpunkte gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass der Zusatznutzen des Arzneimittels als gering einzustufen ist. Auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung liegt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und keine bedeutsame Vermeidung nicht-schwerwiegender Nebenwirkungen vor. Eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen ist daher nicht gerechtfertigt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV): ca. 1.260 Patienten

Für die Anzahl der Patienten der Zielpopulation können nur Näherungswerte angegeben werden. Der Schätzung der Zielpopulation wurde die Anzahl der mit HIV neudiagnostizierten Patienten entsprechend der Schätzung des Robert-Koch-Instituts für das Jahr 2011 in Höhe von 2.800 Patienten zugrunde gelegt. Es wird davon ausgegangen, dass davon etwa 50 % (1.400 Patienten) eine Ausgangs-Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml haben. Von dieser Gesamtzahl werden die nicht in der GKV versicherten Patienten, deren Anteil mit 10 % angenommen wird, abgezogen, sodass ca. 1.260 Patienten als GKV-Zielpopulation für das Jahr 2011 verbleiben.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen, insbesondere die Beschränkung der Zulassung auf Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Die europäische Zulassungsbehörde hat aus Nutzen-Risiko-Abwägungen bei höherer Viruslast eine Zulassung abgelehnt, da für diese Patienten die Ansprechrate niedriger war und es häufiger zum Therapieversagen kam. (EPAR, S. 86).

Aus dem EPAR ist ersichtlich, dass es in den Studien C209 und C215 in der Rilpivirin-Gruppe im Vergleich zu der Efavirenz-Gruppe unabhängig von der Ausgangs-Viruslast zu 40 (5,8 %) vs. 10 (1,5 %) NRTI-Resistenz assoziierten Mutationen (NRTI-RAM) kam und zu 38 (5,5 %) vs. 17 (2,5 %) NNRTI-Resistenz assoziierten Mutationen (NNRTI-RAM). In der Population mit einer Ausgangs-Viruslast von ≤ 100.000 Viruskopien/ml kam es zu 7 (1,9 %) vs. 2 (0,6 %) NRTI-RAM und zu 6 (1,6 %) vs. 5 (1,5 %) NNRTI-RAM. Die in der Rilpivirin-Gruppe aufgetretenen NNRTI-RAM zeigten Kreuzresistenzen gegenüber allen anderen NNRTI (Efavirenz, Nevirapin, Etravirin) wohingegen die in der Efavirenz-Gruppe aufgetretenen NNRTI-RAM immer noch empfindlich gegenüber Etravirin waren. Die post-hoc Analysen bestätigten, dass das beobachtete erhöhte Risiko für auftretende Resistenzen mit Rilpivirin vor allem durch Patienten mit hoher Ausgangs-Viruslast bestimmt wird. Diese Patienten zeigen eine niedrigere virologische Ansprechrate und höhere Raten virologischen Versagens im Vergleich zu Efavirenz. Bei Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast von ≤ 100.000 Viruskopien/ml zeigen sich mit Efavirenz vergleichbare Ergebnisse. Weitere Analysen der Ergebnisse sprechen dafür, dass das virologische Versagen mit niedrigerem Rilpivirin-Plasmaspiegel ebenfalls zunimmt. Daher wird in der Fachinformation explizit auf die Einnahme mit der Mahlzeit und auf Arzneimittelwechselwirkungen, die zu einer Verringerung des Rilpivirin-Plasmaspiegels führen können (z.B. Antazida, Protonenpumpen-Inhibitoren, H₂-Antagonisten) hingewiesen. Da die Auswertungen weiterhin ergaben, dass die Einnahmetreue das virologische Versagen ebenfalls maßgeblich beeinflusst, und wie oben schon erwähnt die Resistenzentwicklung unter Rilpivirin die Therapiemöglichkeiten stärker einschränkt, als die Resistenzentwicklung unter Efavirenz, wird explizit darauf hingewiesen, dass Rilpivirin nur Patienten verordnet werden soll, bei denen eine regelmäßige Medikamenteneinnahme gesichert ist.

2.4 Therapiekosten

Sockeltherapie

Da die sich die Sockeltherapie, mit welcher Rilpivirin anzuwenden ist, nicht regelhaft von der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Efavirenz anzuwendenden Sockeltherapie unterscheidet, entfällt die Darstellung der Therapiekosten für die Sockeltherapie entsprechend.

Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer Janssen-Cilag GmbH hat mit Schreiben vom 22. September 2011, eingegangen am 26. September 2011, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 17. November 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 22. November 2011 statt.

Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Rilpivirin ist 15. Januar 2012.

Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel, § 11 VerfO wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat 16. Januar 2012 das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 16. Januar 2012 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Rilpivirin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. April 2012 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. April 2012 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Mai 2012.

Die mündliche Anhörung fand am 29. Mai 2012 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. Juni 2012 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung 5. Juli 2012 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	2. November 2011 16. November 2011	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und weitere Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	17. November 2011	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	22. Mai 2012	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	29. Mai 2012	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. Juni 2012 19. Juni 2012	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juni 2012	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Juli 2012	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. Juli 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

4. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Rilpivirin

Vom 5. Juli 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 5. Juli 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Versorgung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittelrichtlinie) in der Fassung 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 [BAnz-Nr. 49a vom 31. März 2009], zuletzt geändert am 21. Juni 2012 (BAnz AT 10.08.2012 B5) wie folgt zu ändern:

- **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Rilpivirin wie folgt ergänzt:**

Rilpivirin

Beschluss vom: 5. Juli 2012

In Kraft getreten am:

BAnz. [] Nr. [..] ; tt.mm.jjjj, S.[..]

Zugelassenes Anwendungsgebiet

Edurant[®] in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin:

Beleg für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

	Effektschätzer [95%-KI] Rilpivirin vs. Efavirenz, jeweils mit Sockeltherapie: Tenofovir + Emtricitabin / Zidovudin + Lamivudin / Abacavir + Lamivudin	Ergebnis / Ereignisanteil, absolute Differenz ¹	p-Wert
Mortalität			
Gesamtmortalität ^{2,4}	entfällt (zu geringer Anteil von Patienten mit Ereignis)		
Morbidität			
Virologisches Ansprechen (Viruslast) ^{2,4}	RR 0,65 [0,46; 0,93]	89,3 % vs. 83,4 %, AD = 5,9 %	0,017
Virologisches Versagen (Resistenzen) ⁵	wegen Beeinflussung der Studienergebnisse durch die Sockeltherapie wurde die zusammenfassende Auswertung nicht berücksichtigt		

Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Körperliche Gesundheit ^{2,5} (SF-36v2)	Mittelwertdifferenz - 0,97 [- 2,54; 0,59]		0,22
Psychische Gesundheit ^{2,5} (SF-36v2)	Mittelwertdifferenz - 1,34 [- 3,39; 0,71]		0,20
Nebenwirkungen ⁶			
UE ^{2,4}	RR 1,01 [0,97; 1,06]	89,5 % vs. 88,3 %	0,587
SUE ^{2,4}	RR 0,81 [0,49; 1,35]	6,3 % vs. 7,8 %	0,423
Abbruch wegen UE ^{2,4}	wegen zu hoher Heterogenität zwischen den Studien konnte keine zusammenfassende Auswertung vorgenommen werden		
Hautereignisse ^{2,4}	wegen zu hoher Heterogenität zwischen den Studien konnte keine zusammenfassende Auswertung vorgenommen werden		
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) ^{3,4}	RR ³ 0,69 [0,58; 0,82]	32,6 % vs. 47,4 %, AD = 14,8 %	< 0,0001
Psychiatrische Ereignisse ^{2,4}	wegen Beeinflussung der Studienergebnisse durch die Sockeltherapie wurde die zusammenfassende Auswertung nicht berücksichtigt		

Verwendete Abkürzungen: AD = absolute Differenz, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, SOC = *system organ class*, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

¹ absolute Differenz; Angabe nur bei signifikanten Unterschieden

² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG A12-04 zu Rilpivirin

³ Daten aus dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren

⁴ auf der Grundlage der Woche-48-Daten-Metaanalyse der Studien C204, C209, C215

⁵ auf der Grundlage der Woche-48-Daten-Metaanalyse der Studien C209, C215

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: ca. 1.260 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen, insbesondere die Beschränkung der Zulassung auf Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Aufgrund des Risikos für die Bildung von Kreuzresistenzen, die den Einsatz anderer Nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) nicht mehr möglich machen und damit zur Einengung der verbleibenden Therapieoptionen führen, soll Rilpivirin nur Patienten verordnet werden, bei denen eine regelmäßige Medikamenteneinnahme gesichert ist.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Rilpivirin	kontinuierlich, 1 x 25 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Efavirenz	kontinuierlich, 1 x 600 mg täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Rilpivirin	25	30	365
Efavirenz	600	90	365

¹ jeweils größte Packung

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ¹	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Rilpivirin	463,22 € / 30 Tabletten	403,88 € [2,05 € ² ; 57,29 € ³]
Efavirenz	1263,96 € / 90 Tabletten	1103,28 € [2,05 € ² ; 158,63 € ³]

¹ jeweils größte Packung

² Rabatt nach § 130 SGB V

³ Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer-Taxe 15. Mai 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
zu bewertendes Arzneimittel	4913,87 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	4474,41 €

- **Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 5. Juli 2012 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 5. Juli 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Anhang

5.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Freitag, 24. August 2012
BAnz AT 24.08.2012 B2

Seite 1 von 3

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Ralpivirin**

Vom 5. Juli 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 5. Juli 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Versorgung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Juni 2012 (BAnz AT 10.08.2012 B5), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ralpivirin wie folgt ergänzt:

Ralpivirin

Zugelassenes Anwendungsgebiet

Edurant® in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin:

Beleg für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

	Effektschätzer [95%-KI] Ralpivirin vs. Efavirenz, jeweils mit Sockeltherapie: Tenofovir + Emtricitabin/ Zidovudin + Lamivudin/ Abacavir + Lamivudin	Ergebnis/Ereignisanteil, absolute Differenz ¹	p-Wert
Mortalität			
Gesamtmortalität ^{2, 4}	entfällt (zu geringer Anteil von Patienten mit Ereignis)		
Morbidität			
Virologisches Ansprechen (Viruslast) ^{2, 4}	RR 0,65 [0,46; 0,93]	89,3 % vs. 83,4 %, AD = 5,9 %	0,017
Virologisches Versagen (Resistenzen) ⁵	wegen Beeinflussung der Studienergebnisse durch die Sockeltherapie wurde die zusammenfassende Auswertung nicht berücksichtigt		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Körperliche Gesundheit ^{2, 5} (SF-36v2)	Mittelwertdifferenz – 0,97 [– 2,54; 0,59]		0,22
Psychische Gesundheit ^{2, 5} (SF-36v2)	Mittelwertdifferenz – 1,34 [– 3,39; 0,71]		0,20

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infotafel.



	Effektschätzer [95%-KI] Ralpivirin vs. Efavirenz, jeweils mit Sockeltherapie: Tenofovir + Emtricitabin/ Zidovudin + Lamivudin/ Abacavir + Lamivudin	Ergebnis/Ereignisanteil, absolute Differenz ¹	p-Wert
Nebenwirkungen ⁶			
UE ^{2, 4}	RR 1,01 [0,97; 1,06]	89,5 % vs. 88,3 %	0,587
SUE ^{2, 4}	RR 0,81 [0,49; 1,35]	6,3 % vs. 7,8 %	0,423
Abbruch wegen UE ^{2, 4}	wegen zu hoher Heterogenität zwischen den Studien konnte keine zusammenfassende Auswertung vorgenommen werden		
Hautereignisse ^{2, 4}	wegen zu hoher Heterogenität zwischen den Studien konnte keine zusammenfassende Auswertung vorgenommen werden		
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) ^{3, 4}	RR ³ 0,69 [0,58; 0,82]	32,6 % vs. 47,4 %, AD = 14,8 %	< 0,0001
Psychiatrische Ereignisse ^{2, 4}	wegen Beeinflussung der Studienergebnisse durch die Sockeltherapie wurde die zusammenfassende Auswertung nicht berücksichtigt		

Verwendete Abkürzungen: AD = absolute Differenz, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, SOC = system organ class, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

- ¹ absolute Differenz; Angabe nur bei signifikanten Unterschieden
² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG A 12-04 zu Ralpivirin
³ Daten aus dem schriftlichen Stellungnahmeverfahren
⁴ auf der Grundlage der Woche-48-Daten-Metaanalyse der Studien C204, C209, C215
⁵ auf der Grundlage der Woche-48-Daten-Metaanalyse der Studien C209, C215
⁶ angegeben als Anzahl der Patienten mit mindestens einer entsprechenden UE

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: ca. 1 260 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen, insbesondere die Beschränkung der Zulassung auf Patienten mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml. Aufgrund des Risikos für die Bildung von Kreuzresistenzen, die den Einsatz anderer Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) nicht mehr möglich machen und damit zur Einengung der verbleibenden Therapieoptionen führen, soll Ralpivirin nur Patienten verordnet werden, bei denen eine regelmäßige Medikamenteneinnahme gesichert ist.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Ralpivirin	kontinuierlich, 1 x 25 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Efavirenz	kontinuierlich, 1 x 600 mg täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Ralpivirin	25	30	365
Efavirenz	600	90	365

¹ jeweils größte Packung



Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ¹	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Rilpivirin	463,22 €/30 Tabletten	403,88 € [2,05 € ² ; 57,29 € ³]
Efavirenz	1 263,96 €/90 Tabletten	1 103,28 € [2,05 € ² ; 158,63 € ³]

¹ jeweils größte Packung
² Rabatt nach § 130 SGB V
³ Rabatt nach § 130a SGB V

Stand: Lauer-Taxe 15. Mai 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
zu bewertendes Arzneimittel	4 913,87 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	4 474,41 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 5. Juli 2012 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 5. Juli 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 16. Januar 2012 das abschließende Dossier zum Wirkstoff Rilpivirin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. April 2012 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2 "Eckpunkte der Entscheidung", Seiten 3 bis 5.

2.2 Nutzenbewertung

2.2.1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2 "Eckpunkte der Entscheidung", Seiten 2 bis 8.

2.2.2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2 "Eckpunkte der Entscheidung", Seiten 9.

2.2.3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2 "Eckpunkte der Entscheidung", Seiten 9.

2.2.4. Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2 "Eckpunkte der Entscheidung", Seiten 10.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Rilpivirin

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Rilpivirin
- **Handelsname:** Edurant®
- **Therapeutisches Gebiet:** HIV Infektion
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Janssen-Cilag GmbH

Fristen:

- **Beginn des Verfahrens:** 15.01.2012
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.04.2012
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.05.2012
- **Beschlussfassung:** Anfang Juli 2012

Bemerkungen

- **Stellungnahme-Verfahren**

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.05.2012
- **Mündliche Anhörung:** 29.05.2012

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Rilpivirin - 2012-01-15-D-027*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(135.0 kB, Word\)](#)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzen-organisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.05.2012** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Rilpivirin - 2012-01-15-D-027*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 29.05.2012 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 22.05.2012 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juli 2012). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 29.05.2012 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Rilpivirin**

Stand: 23.05.2012

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie**

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Janssen Cilag GmbH	07.05.2012
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (DAGNÄ)	06.05.2012
MSD SHARP & Dohme GmbH	07.05.2012
Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG	07.05.2012
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	07.05.2012
ViiV Healthcare GmbH	07.05.2012
Norvatis Pharma GmbH	07.05.2012
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.05.2012
Deutsche AIDS Gesellschaft	07.05.2012
Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e.V.	07.05.2012

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name	Anmeldung
Janssen Cilag GmbH	Frau Dr. Rudolph Frau Ranneberg Herr Dr. Mahlich Herr Dr. Fleischmann	22.05.2012
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (DAGNÄ)	Herr Dr. Schewe	24.05.2012
Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG	Frau Dr. Hastedt Herr Dr. Dr. Weigmann	18.05.2012
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Herr Dr. May Herr Nouvertne	16.05.2012
ViiV Healthcare GmbH	Herr Dr. Walli Herr Mair	21.05.2012
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Frau Dabisch Herr Dr. Dintsios	22.05.2012
Deutsche AIDS Gesellschaft	Herr Prof. Dr. Behrens	14.05.2012
Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e.V.	Frau Lietz Herr Dr. Wilken	07.05.2012

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme Janssen-Cilag GmbH

Datum	07.05.2012
Stellungnahme zu	Rilpivirin (Edurant®)
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH, Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

S. 56 Zeile 3 ff	<p>Anmerkung:</p> <p><u>Endpunkt „virologisches Ansprechen“:</u></p> <p>In der Nutzenbewertung des IQWiG zu Rilpivirin (IQWiG-Berichte Nr. 127, Seitenangaben ohne nähere Quellenangaben beziehen sich auf diesen Bericht) wird der Endpunkt „virologisches Ansprechen“ als „ausreichend valide“ eingestuft und daher in die Bewertung einbezogen. Allerdings stellt das IQWiG auch fest, dass es sich um einen nicht validierten Surrogatendpunkt handelt (S. 56) und auf Basis der von Janssen zitierten Publikationen eine klare Validität des Surrogats nicht gezeigt werden konnte (S. 55).</p> <p>Das IQWiG untermauert seine Einschätzung, indem es einen Buchbeitrag von Hughes (2005) zitiert, bei dem im Rahmen einer Metaregression die Vorhersagefähigkeit der Viruslastreduktion in Bezug auf den kombinierten Endpunkt „AIDS/Tod“ positiv, aber nicht signifikant war (1, S. 314). Das zitierte Buchkapitel ist eine Zweitverwertung einer Studie, die im Jahr 2000 von der HIV Surrogate Marker Collaborative Group [HMSMCG] veröffentlicht wurde (2). In dieser Studie war der oben genannte Zusammenhang allerdings positiv und signifikant (2, S. 1129). Der Autor Michael Hughes hat in einer e-mail Korrespondenz darauf hingewiesen, dass sich im von IQWiG zitierten Buchkapitel ein Fehler eingeschlichen hat und die ursprünglich veröffentlichten Ergebnisse in der HMSMCG Studie korrekt sind, so dass von einem signifikanten Zusam-</p>	<p>Der G-BA bewertet den Endpunkt "Virologisches Ansprechen (Viruslast)" im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevanten Endpunkt. Der Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt grundsätzlich quantifizierbar.</p> <p>Die Validierung des Endpunktes "Virologisches Ansprechen (Viruslast)" wird als ausreichend bewertet,</p>
------------------------	--	---

menhang ausgegangen werden muss (3). Insofern können auf Basis des Buchkapitels von Hughes keine Zweifel an der Validität des Endpunktes virologisches Ansprechen geltend gemacht werden.

Um die formale Validität des Endpunktes „virologisches Ansprechen“ zusätzlich zu untermauern, hat Jansen eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, in der auch neuere Literatur einbezogen wurde, die über die in Hughes (2005) verwerteten Studien hinausgehen. Die Dokumentation der Suche ist der Stellungnahme beigefügt (Keywords und Einschlusskriterien_Literaturrecherche.pdf).

Das Ergebnis der Literaturrecherche ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1 Relevante Prospektive Studien zur Viruslast, zum Virologischen Ansprechen und der Krankheitsprogression oder Mortalität

Referenz	Kohorte	N	Messungen	Ergebnis
Mellors et al. 1997 (4)	MACS 1985 - 1995	1.604	Plasma HIV-1 RNA, CD4, CD8	Progression zu AIDS innerhalb von 6 Jahren in Abhängigkeit der Viruslast und CD4 Zellzahl. Viruslast als prognostischer Marker bestätigt. Endpunkte: AIDS und Mortalität. Studie ist aus der prä-HAART Zeit.
Grabar et al. 2000 (5)	Französische Krankenhaus Datenbank	2.236	Plasma HIV-1 RNA, CD4	Immunologisches Ansprechen nach 6 Monaten HAART stellt unabhängig vom virologischen Ansprechen einen besseren prognostischen Marker als virologisches Ansprechen dar.

um valide Aussagen für den Endpunkt "AIDS-definierende Erkrankung/Tod" abzuleiten.

Thiebaut et al. 2000 (6)	Prospektive Kohortenanalyse	773	Plasma HIV-1 RNA, CD4	Patienten mit geringem virologischen Ansprechen hatten ein höheres Krankheitsprogressionsrisiko [Hazard ratio (HR), 2.24; 95% KI (CI), 1.1 7-4.29]. Auch wirkt sich ein starkes anfängliches virologisches Ansprechen protektiv auf das Krankheitsprogressionsrisiko aus.
Raffi et al. 2001 (7)		1.281	Plasma HIV-1 RNA, CD4	Das Krankheitsprogressionsrisiko sowie die Mortalität sind bei Patienten, die mit HAART behandelt werden, so niedrig, dass eine Wirksamkeit nur mit Surrogatendpunkten gezeigt werden kann. Klinische Endpunkte sind daher bei kurzfristigen klinischen Studien nicht geeignet.
Chêne et al. 2003 (8)	13 Kohort-Studien Europa, Australien, Nord Amerika	9.323	Plasma HIV-1 RNA, CD4	In behandlungsnaiven (unerfahrenen) Patienten: Prognostische Relevanz, Virologisches Ansprechen: Die Ausgangsviruslast (vor Therapie) war für die Krankheitsprogression oder Mortalität nicht entscheidend, jedoch korrelierten Krankheitsprogression und Mortalität mit der Viruslast zum 6-Monate Zeitpunkt (virologisches Ansprechen): Für Patienten mit virologischem Ansprechen (< 500 Kopien/ml/nicht nachweisbar) war das Risiko an AIDS zu erkranken oder Tod (Hazard Ratio) 0.29 (95% KI 0.21 – 0.39).
Nicastri et al. 2005 (9)		2.143	Plasma HIV-1 RNA, CD4	Nach vier Jahren Beobachtungszeit war die Progressionsrate in Patienten ohne virologisches Ansprechen (non-responder) 1.9 mal höher als in Patienten mit virologischem Ansprechen und 2.3-mal höher in Patienten mit nur immunologischem Ansprechen.

Olsen et al. 2005 (10)	EU-ROSI-DA Group	9.082 (6.814)	Plasma HIV-1 RNA, CD4	Viruslast und CD4 als prognostischer Marker nach Einführung von HAART. Endpunkte: AIDS und Mortalität. Es wurde bestätigt, dass Viruslast/CD4 Zellzahl unabhängig von HAART gleiche prognostische Werte zeigen.
Lohse et al. 2006 (11)	Beobachtungs-Kohortenstudie (6 Jahre)	2.046	Plasma HIV-1 RNA, CD4	72-Monate Beobachtungszeitraum. Es wurde ein direkter Zusammenhang zwischen Höhe der Viruslast und dem Mortalitäts- und Krankheitsprogressionsrisiko festgestellt. Jede Virusmessung mit > 400 Kopien/ml bedeutete ein größeres Risiko im Vergleich zu Patienten mit Virussuppression.
Moore et al. 2006 (12)	British-Columbia Kohorte	1.084	Plasma HIV-1 RNA, CD4	Patienten mit virologischem Ansprechen haben weiterhin ein Krankheitsprogressionsrisiko, wenn nicht auch ein immunologisches Ansprechen erreicht wird.
SMART Study Group (2006) (13)	Prospektive Studie	5.472	Plasma HIV-1 RNA, CD4	Viruslast oberhalb der Nachweisgrenze erhöht im Rahmen einer CD4-gesteuerten Therapie das Risiko für Tod, opportunistische Infektion und kardiovaskuläre, renale oder hepatische Ereignisse signifikant.
Olsen et al. 2007 (14)	EU-ROSI-DA Group	3.811	Plasma HIV-1 RNA, CD4	Progressionsrisiko und Mortalität bei Therapieunterbrechung: Unabhängig von der Therapieunterbrechung war die Inzidenz von AIDS oder Tod höher bei niedriger CD4 Zellzahl oder hoher Viruslast. Inzidenz Risiko Ratio: IRR 2.63; (95% KI 2.01–3.44);

					(P<0.0001).		
Langford et al. 2007 (15)	Review	2.488	Plasma HIV-1 RNA, CD4	13 HIV-Kohorten aus Europe, Australien, und Nordamerika. Viruslast als prognostischer Marker von Mortalität bestätigt, jedoch nicht unabhängig von CD4 Zellzahl. 3-Jahres Mortalität: 15,3% (95% CI 13.5-17.3).			
Mehta et al. 2007 (16)	Prospektive Studie	258	Plasma HIV-1 RNA, CD4	Krankheitsprogressionsrisiko war am niedrigsten in Patienten mit virologischem und immunologischem Ansprechen im Vergleich zu Nicht-Ansprechen (RH 0.32, 95% KI 017-060).			
Mills et al. 2008 (17)	Meta-regression	178 RCTs	Plasma HIV-1 RNA, CD4	Effekt von HAART auf klinische Surrogatendpunkte. Ergebnis: Effektgrößen sind in dem kurzen Zeitrahmen klinischer Studien nicht bestimmbar.			
Bracciale et al. 2009 (18)		236	Plasma HIV-1 RNA, CD4	Virologisches Ansprechen ist ein starker prognostischer Marker für das Krankheitsprogressionsrisiko.			
Gilson et al. 2010 (19)	UK-CHIC Kohorte	2.584	Plasma HIV-1 RNA, CD4	Patienten mit diskordanten Ergebnissen in den Endpunkten Viruslast und CD4 Zellzahl haben eine schlechtere Prognose.			

Herbeck et al. 2012 (20)	Meta-Analyse	12 Studien (8 for VL)	Plasma HIV-1 RNA, CD4	Untersucht wurde der Trend in Virulenz über 30 Jahre (1984 – 2010). Herbeck et al (2012) haben festgestellt, dass über die 30 Jahre der Epidemie die Viruslast (Effektgröße $t=0.013 \log(10)$ Kopien/ml per year, [95% CI -0.001 to 0.03]) zugenommen und die CD4 Zellzahl (Effektgröße = -4.93 Zellen/ μ l pro Jahr [95% KI, -6.53 - -3.3]) abgenommen hat. Diese Effektgrößen prognostizieren steigende Krankheitsprogressionen, sowie ein steigendes Transmissionsrisiko, welche durch wirksame HAART unterbrochen werden kann, bzw. durch virologisches Ansprechen verbessert werden kann.	
MACS, Multi-center AIDS Cohort Study (MACS); RH, relatives Hazard; VL, Viruslast; KI, Konfidenzintervall					
Der Zusammenhang von Surrogatendpunkt und klinischem Endpunkt (AIDS und Mortalität) konnte in den identifizierten Studien bestätigt werden.					
Die klinische Interpretation der Viruslast kann auf folgende Formel gebracht werden (2, S. 1130): „This makes HIV-1 RNA change particularly easy to interpret in clinical practice: a 1 log ₁₀ copies/ml (10-fold) reduction in HIV-1 RNA seems to be associated with a similar relative reduction in risk of AIDS/death independent of (...) subject characteristics.“					
Vorgeschlagene Änderung:					
Die Zweifel des IQWiG an der Validität des Endpunkts „virologisches Ansprechen“ beruhen offensichtlich auf einer falschen Angabe in einer Quelle. Die neu angeführte Evidenz untermauert nochmals eindrücklich die Validität des Endpunkts „virologisches Ansprechen“. Der Endpunkt „virologisches Ansprechen“ sollte daher im Bericht des IQWiG zu Rilpivirin als vollständig akzeptiert und als formal validiert bezeichnet werden. Auf dieser Basis ist dann auch eine Quantifizierung des Zusatznutzens möglich. Der Gemeinsame Bundesausschuss sollte diese Einschätzung für seinen Nutzenbeschluss übernehmen und seine Schlussfolgerungen unter Berücksichtigung des „virologischen Ansprechens“ als formal validierten Endpunktes zie-					

	<p>hen. Der unter Heranziehung dieses Endpunkts gemessene Zusatznutzens ist dabei als quantifizierbar einzustufen.</p>	
<p>S. 31 Zeile 14 ff</p>	<p>Anmerkung: Quantifizierung des Zusatznutzens von Rilpivirin</p> <p>Die im vorangegangenen Abschnitt vorgebrachten Argumente zur Validität des Endpunkts „virologisches Ansprechen“ führen zu einer veränderten Bewertung für Rilpivirin. Das IQWiG sieht in seinem Bericht zu Rilpivirin den für die Subpopulation der Männer auf Basis des Endpunkts „virologisches Ansprechen“ festgestellten Zusatznutzen als nicht quantifizierbar an. Die Ausführungen zum Endpunkt „virologisches Ansprechen“ zeigen allerdings eindeutig, dass auf Basis dieses Endpunktes eine Quantifizierung möglich ist, da es sich um ein validiertes Surrogat handelt.</p> <p>Der für den Endpunkt „virologisches Ansprechen“ für die Gruppe der Männer festgestellte Effekt übersetzt sich in einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen, da es sich dabei entlang der Definition des Ausmaßes des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundesausschuss um eine „gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ (Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, Kapitel 5, § 5 (7)) handelt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Unter Anerkennung der Validität der Viruslast ergibt sich folgende Nutzenbewertung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Männer: Beleg für einen Zusatznutzen im Ausmaß „beträchtlich“. 	<p>Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für den Endpunkt "Virologisches Ansprechen (Viruslast)" siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2 "Eckpunkte der Entscheidung", Seiten 7 bis 8.</p>

<p>S. 50 Zeile 13 ff</p>	<p>Anmerkung: <u>Endpunkt „Hautausschläge“:</u></p> <p>Rilpivirin hat sich im Endpunkt „Hautausschläge“ als statistisch signifikant besser als Efavirenz erwiesen (OR [95%-KI]: 0,25 [0,12; 0,53]) (Rilpivirin Dossier, Modul 4, S. 181, Abb. 40). Das IQWiG hat in der Nutzenbewertung den Endpunkt „Hautausschläge“ jedoch nicht in die Bewertung mit einbezogen, da die Symptomatik Hautausschläge in den Augen der Gutachter bereits durch eine andere Operationalisierung (Hautereignisse) adäquat abgebildet wird und keine Gründe für eine zusätzliche gesonderte Betrachtung identifiziert werden konnten (S. 50). Den Endpunkt „Hautereignisse“ hat das IQWiG jedoch als potentiell verzerrt bewertet (S. 50). Warum das IQWiG sich bei der Wahl zwischen dem in den Augen des Instituts potentiell verzerrten Endpunktes „Hautereignisse“ und dem Endpunkt „Hautausschläge“, bei dem die potentielle Verzerrung nicht gesehen wurde, gegen den Endpunkt „Hautausschläge“ entschieden hat, bleibt unklar.</p> <p>Aus Sicht von Janssen Cilag spricht die außerordentliche Relevanz des Endpunktes „Hautausschläge“ in der HIV-Behandlung für eine gesonderte und eigenständige Betrachtung dieses Endpunktes. Die Relevanz von verschiedenen mit der HIV Therapie verbundenen Nebenwirkungen wird in der neueren Arbeit von Di-Bonaventura et al. (2012) untersucht (21). In der im Jahr 2008 durchgeführten Studie wurde bei 1,020 US amerikanischen Patienten (77% Männer, 23% Frauen, Durchschnittsalter 44,5 Jahre) mit HIV/AIDS (davon 508 erwerbstätig) das Ausmaß der Beeinträchtigung durch unerwünschte Ereignisse anhand der Variablen Gesundheitsstatus, Arbeitsunfähigkeit, Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit, sowie die Beeinträchtigung von Aktivitäten erhoben. Außerdem wurde die Inanspruchnahme zusätzlicher Konsultationen beim Hausarzt oder in der Klinikambulanz, Konsultationen in der Notfallambulanz, Krankenhausaufenthalte, sowie Anzahl der psychotherapeutischen Beratungen erhoben. In allen Fällen wurde die Arbeitsfähigkeit entschieden beeinträchtigt durch die unerwünschten Ereignisse.</p> <p>Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass bei 34% der befragten HIV-Patienten im letzten Monat Hautausschläge („rash“) aufgrund der HIV-Medikation auftraten. Patienten mit Hautausschlägen hatten nach Kontrolle der Krankheitsschwere als möglichen „confounder“ (gemessen durch die CD4-Zellzahl) im Vergleich zu Patienten ohne Hautausschläge</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ einen signifikant schlechteren Gesundheitszustand („health status“) [3 vs. 2,7 auf 5 stufiger Skala], ▪ signifikant höhere Fehlzeiten am Arbeitsplatz („absenteeism“) [17,2% vs. 2,5%], ▪ signifikant höhere Beeinträchtigungen in der Arbeit („presenteeism“) [46,6% vs. 11,5%], 	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin wird der Endpunkt "Hautereignisse" als übergeordneter, Hautausschläge mit abbildender Endpunkt herangezogen. Für den Endpunkt "Hautereignisse" zeigt sich zwischen den Studien eine moderate Heterogenität (IQWiG: $p = 0,087$; $I^2 = 59,1\%$). Eine zusammenfassende Auswertung wurde daher nicht vorgenommen. Auf Basis der Einzelstudienresultate zeigte sich in der Studie C215 ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Rilpivirin. Die Studien C204 und C209 zeigen jeweils eine statistisch nicht signifikante Vermeidung von Hautereignissen im</p>
----------------------------------	---	--

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ signifikant stärkere Beeinträchtigung im täglichen Leben („activity impairment“) [49,3% vs. 28,5%]. <p>Dabei ist nicht erhoben worden, ob die Arbeitsunfähigkeit direkt mit den Hautausschlägen assoziiert war oder ob indirekte Gründe, wie z.B. Stigma der Grund für die Arbeitsunfähigkeit war. Für die Variable zusätzlicher Inanspruchnahme von medizinischen Leistungen konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Hautausschlägen eine größere Anzahl von Hausarztbesuchen (2 vs. 1), Konsultation in der Klinikambulanz (5 vs. 3) sowie zusätzliche psychologische Konsultationen (3 vs. 1) in Anspruch nahmen.</p> <p>Neben den bereits im Dossier zitierten Patientenpräferenzstudien, die zu dem Ergebnis kommen, dass solche Therapien bevorzugt werden, bei denen die Krankheit dem Patienten nicht anzumerken ist, sei noch auf die Studie von Mills et al. (2006) verwiesen, die im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit herausgefunden hat, dass sichtbare Symptome wie Hautausschläge die Adhärenz von HIV Patienten stark verschlechtern (22). Eine verringerte Adhärenz wiederum ist mit einem erhöhten Risiko für ein Therapieversagen verbunden (Bae et al. 2011) (23).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Endpunkt „Hautausschläge“ sollte aufgrund seiner hohen Relevanz als eigenständiger Endpunkt in die Bewertung mit einbezogen werden. Die Ergebnisse für diesen Endpunkt sind im Dossier von Janssen-Cilag vollständig berichtet, können also ohne weiteres in die Bewertung einfließen. Nach dem vom IQWiG verwendeten Bewertungsschema ist für Rilpivirin für diesen Endpunkt für die Zielpopulation ein Zusatznutzen im Ausmaß „beträchtlich“ und mit der Wahrscheinlichkeit Beleg zu vergeben, da eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen erreicht wird. Die Daten für Woche 96 zu diesem Endpunkt bestätigen dies und sind weiter unten berichtet.</p>	<p>Trend zugunsten Rilpivirin. Die hohe Heterogenität der Studienergebnisse der Studien C209 und C215 ist in Anbetracht des sehr ähnlichen Studiendesigns nicht nachvollziehbar. Aufgrund dieser Unsicherheit kann ein geringerer Schaden von Rilpivirin gegenüber Efavirenz aus den vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden.</p>
<p>S. 50 Zeile 23 ff</p>	<p>Anmerkung:</p> <p><u>Endpunkt „neurologische Ereignisse“:</u></p> <p>Das IQWiG hat den Endpunkt „Neurologische Ereignisse“ in seiner Bewertung eingeschlossen, aber ein erhöhtes Verzerrungspotential vermutet, da der Endpunkt als Konstrukt aus mehreren „preferred terms“ aus der MedDRA-Klassifikation zusammengesetzt worden sei, die in den Augen des IQWiGs in den jeweiligen Studien nicht eindeutig präspezifiziert worden seien (S. 50).</p> <p>Das IQWiG sieht als Alternative zu diesem Endpunkt die Auswertung der übergeordneten Standardor-</p>	<p>Um die neurologischen Nebenwirkungen abzubilden, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zwei Endpunkte beschrieben: der Endpunkt "Neuro-</p>

ganklassifikation (SOC) „Erkrankungen des Nervensystems“. Da in dem Dossier zu diesem Endpunkt keine Auswertungen für die Zielpopulation (Ausgangsviruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) vorlagen, hat sich das IQWiG für den in seinen Augen potentiell verzerrten Endpunkt „Neurologische Ereignisse“ entschieden.

An dieser Stelle werden die Ergebnisse für den akzeptierten Endpunkt „Erkrankungen des Nervensystems“ für die Zielpopulation nachgereicht. Die Abbildungen 1 und 2 geben die Ergebnisse der Metaanalyse wieder. In Abbildung 1 wird die Odds Ratio verwendet und in Abbildung 2 das relative Risiko, welches vom IQWiG präferiert wurde.

Abbildung 1. Metaanalyse-Ergebnisse für „Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ (ODDS RATIO) [48 Wochen]

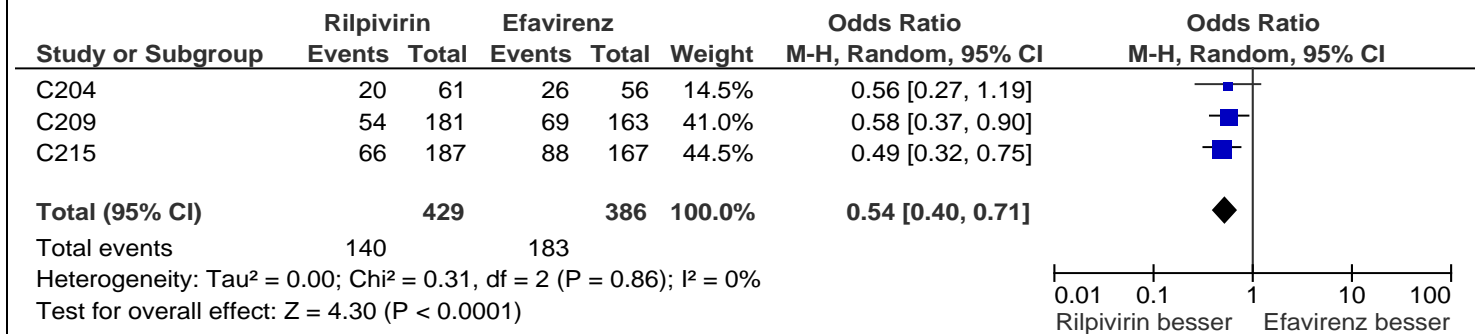
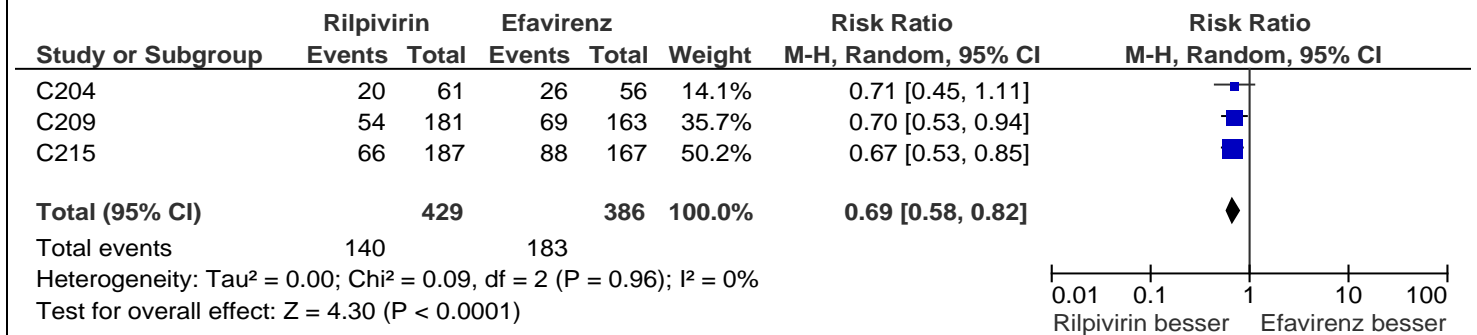


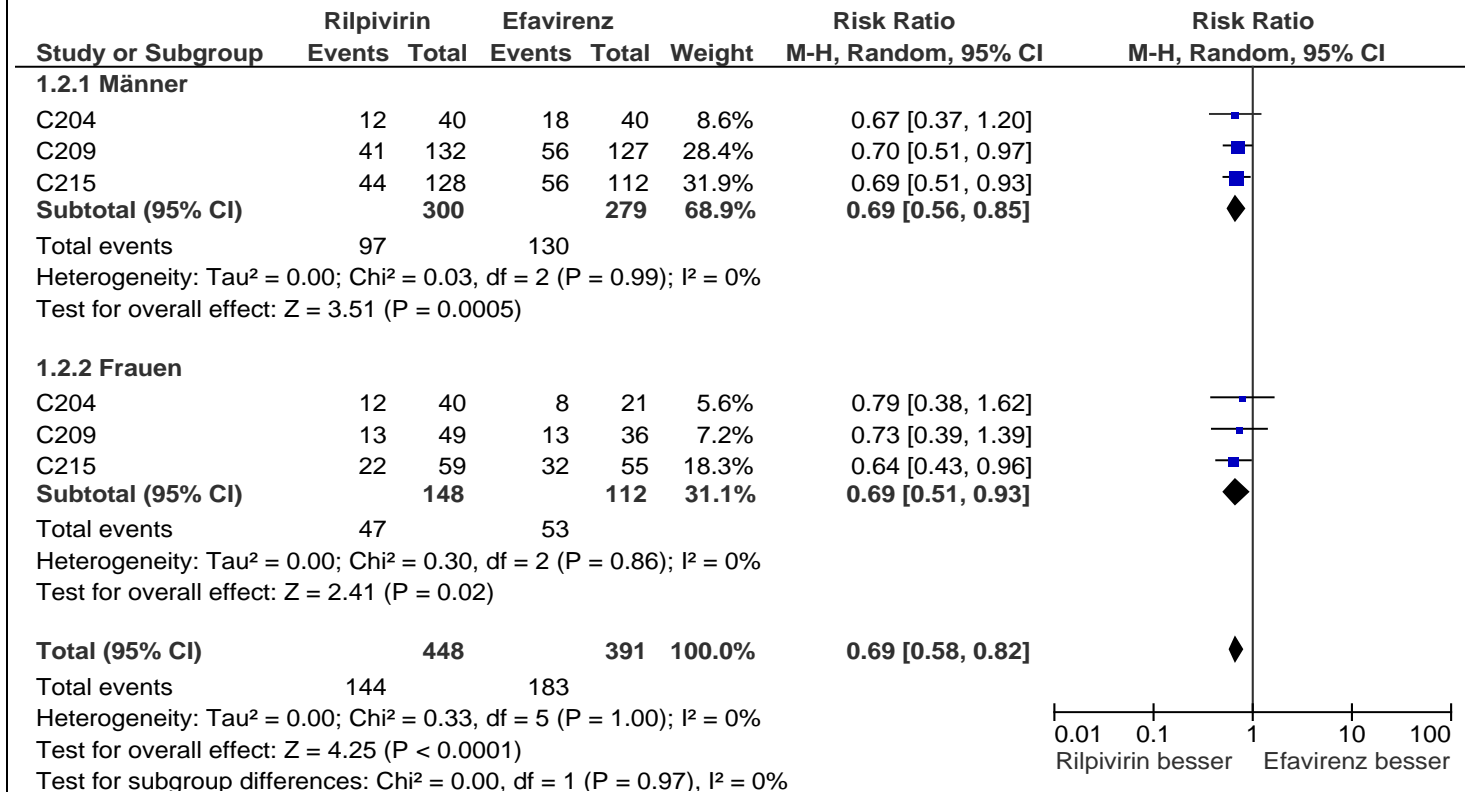
Abbildung 2. Metaanalyse Ergebnisse für „Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ (Relatives Risiko) [48 Wochen]



logische Ereignisse" und der Endpunkt "Erkrankungen des Nervensystems (SOC)". In der Operationalisierung setzt sich der Endpunkt "Neurologische Ereignisse" aus mehreren MedDRA *preferred terms* neurologischer Ereignisse zusammen, die in den jeweiligen Studien nicht eindeutig präspezifiziert und studienübergreifend nicht identisch waren. Daher wird das Verzerrungspotenzial dieser Auswertung als hoch eingestuft. Der Endpunkt "Erkrankungen des Nervensystems (SOC)" nimmt im Unterschied hierzu keine nachträgliche Auswahl bestimmter Ereignisse vor. Es werden – bis auf diejenigen Ereignisse, die den

Es ist deutlich, dass auch für den als nicht-verzerrt angesehenen Endpunkt „Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ für Rilpivirin signifikant bessere Ergebnisse erzielt werden. Die Ergebnisse werden nicht durch das Merkmal Geschlecht moderiert, wie Abbildung 3 zeigt. Lediglich die Konfidenzintervalle unterscheiden sich zwischen den Geschlechtern, was an der geringeren Anzahl an Frauen in der Studienpopulation liegt. Die besseren Effekte hinsichtlich „Hautauschlägen“ gelten somit für die gesamte Zielpopulation.

Abbildung 3. Metaanalyse-Ergebnisse für „Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“- stratifiziert nach Geschlecht (Relatives Risiko) [48 Wochen]

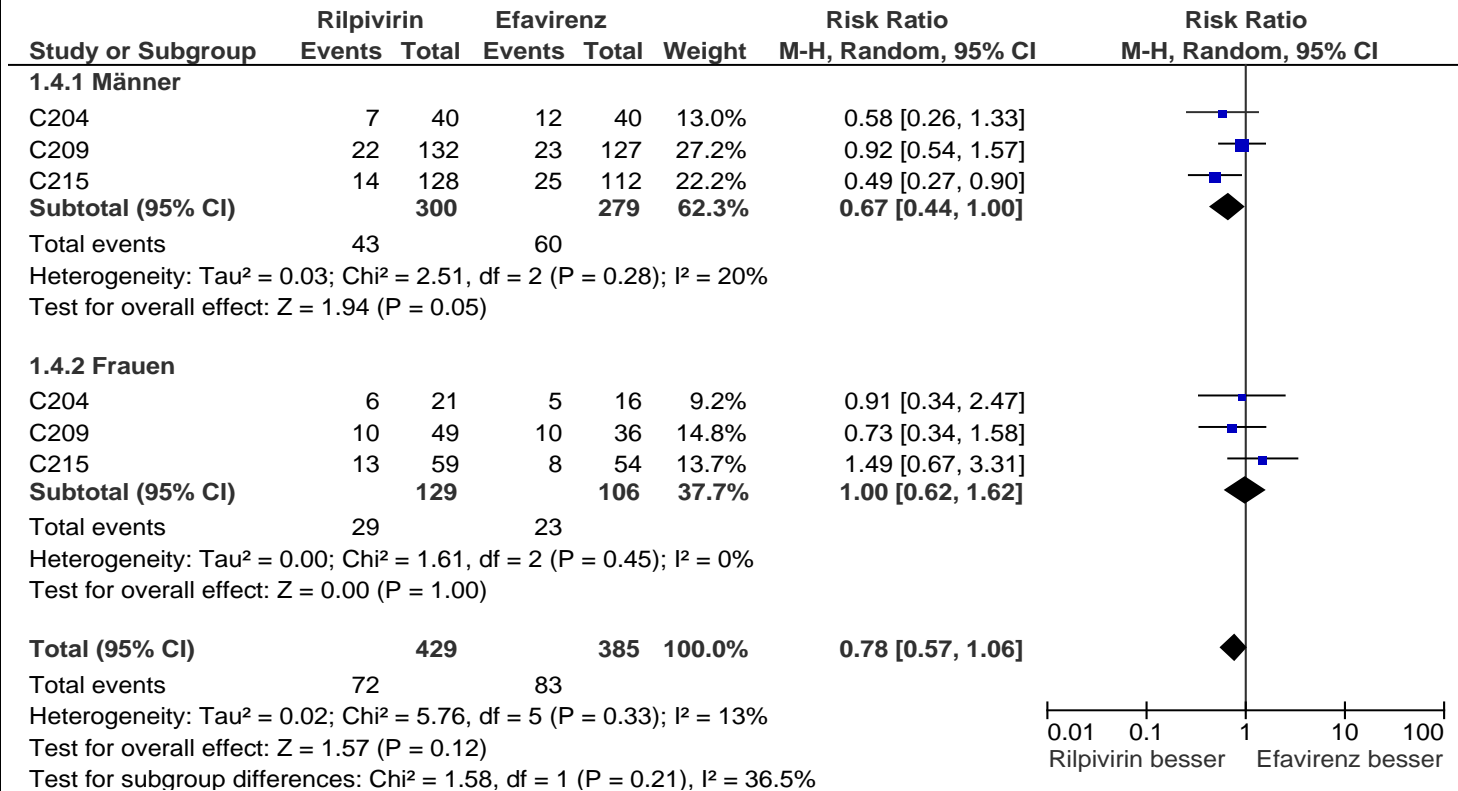


Vorgeschlagene Änderung:

prioritären *primary* SOC's Infektionen und Neoplasmen zugeordnet werden – alle Ereignisse erfasst, die die SOC "Erkrankungen des Nervensystems" einschließt. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Operationalisierung für den Endpunkt "Erkrankungen des Nervensystems (SOC)" niedriger als für den Endpunkt "Neurologische Ereignisse" bewertet und daher der Endpunkt "Erkrankungen des Nervensystems (SOC)" für die Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin herangezogen. Die Aussagesicherheit der vorliegenden Metaanalyse zu diesem Endpunkt wird als hinreichend für einen Beleg einge-

	<p>Janssen Cilag schlägt vor, den Endpunkt „Neurologische Ereignisse“ durch den Endpunkt „Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ zu ersetzen. Hierfür ist ein Beleg für einen Zusatznutzen im Ausmaß „beträchtlich“ zu vergeben, da dieser Endpunkt frei von potentiellen Verzerrungen ist.</p>	<p>stuf. Siehe auch Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2 "Eckpunkte der Entscheidung", Seite 6.</p>
<p>S. 68 Zeile 1 ff</p>	<p>Anmerkung: <u>Woche-96 Daten:</u></p> <p>Die IQWiG-Nutzenbewertung von Rilpivirin beruht auf den im Dossier vollständig vorgelegten Daten zum Auswertungszeitpunkt „Woche 48“ in den relevanten klinischen Studien. Darüber hinaus wurden die Studien auch zum Zeitpunkt „Woche 96“ ausgewertet. Diese Daten waren zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht vollständig verfügbar und wurden im Dossier nur berichtet soweit vorhanden. Nach Einreichung des Dossiers, aber vor Abschluss der Bewertung durch das IQWiG wurde dem Gemeinsamen Bundesausschuss von Janssen-Cilag angeboten, die zwischenzeitlich vollständig verfügbaren Woche-96-Daten nachzureichen. Vom Gemeinsamen Bundesausschuss wurde hierzu auf das Stellungnahme-Verfahren verwiesen. Das IQWiG hat, insbesondere in Appendix A, darauf verwiesen, dass es sinnvoll wäre, auch die Woche-96- Daten zu betrachten (S. 68).</p> <p>An dieser Stelle werden diese Daten für die Endpunkte nachgeliefert, für die das IQWiG einen Zusatznutzen ausgesprochen hat bzw. Janssen einen Zusatznutzen beansprucht hat. Damit soll die Frage beantwortet werden, ob sich die Nutzenbewertung bei Zugrundelegung der Woche-96-Daten relevant verändern würde.</p> <p><i>„Virologisches Ansprechen“</i></p> <p>Beim Endpunkt „virologischen Ansprechen“ konnte auch nach 96 Wochen ein signifikanter Unterschied bei Männern zugunsten von Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz festgestellt werden (Abbildung 4). Das Outcomemaß sind hier die „non responder“, d.h. Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen.</p>	<p>Der G-BA legt der Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie die Woche-48-Daten für die Zulassungspopulation zugrunde, unter unterstützender Berücksichtigung der im schriftlichen Stellungnahmeverfahren für die Zulassungspopulation vorgelegten Woche-96-Daten.</p> <p>Da für den Endpunkt "Virologisches Ansprechen" der Subgruppenunterschied für das Merkmal Geschlecht zu Woche</p>

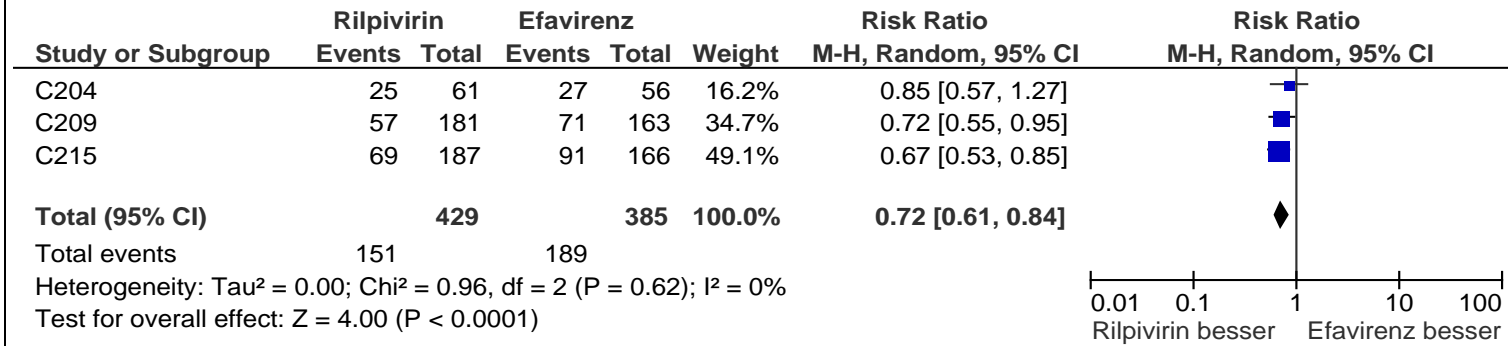
Abbildung 4 Metaanalyse Ergebnisse für „virologisches Ansprechen“ (Relatives Risiko), stratifiziert nach Geschlecht [96 Wochen]



96 nur noch als gering einzustufen ist, und vor dem Hintergrund der bisherigen Erfahrungen in der HIV-Therapie ein geschlechtsspezifischer Unterschied virologisch nicht plausibel und medizinisch nicht begründet erscheint, wird die Bewertung des Endpunktes "Virologisches Ansprechen" nicht nach Geschlechtern getrennt vorgenommen. Für die Gesamtgruppe zeigen die Woche-96-Daten kein statistisch signifikantes Ergebnis. Es liegt daher für den Endpunkt "Virologisches Ansprechen" für Rilpivirin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

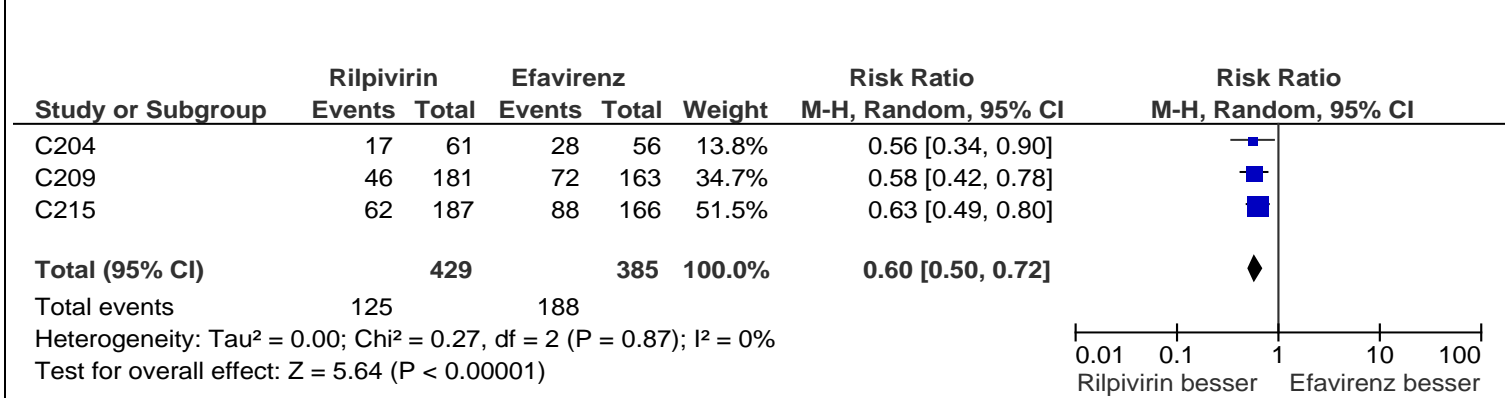
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) / Neurologische Ereignisse

Abbildung 5 Metaanalyse Ergebnisse für „Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ (Relatives Risiko) [96 Wochen]



Auch bei dem Endpunkt „Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ ist Rilpivirin nach 96 Wochen signifikant besser als Efavirenz (Abbildung 5). Das gilt ebenfalls für den Endpunkt „Neurologische Ereignisse“ (Abbildung 6).

Abbildung 6 Metaanalyse Ergebnisse für „Neurologische Ereignisse“ (Relatives Risiko) [96 Wochen]

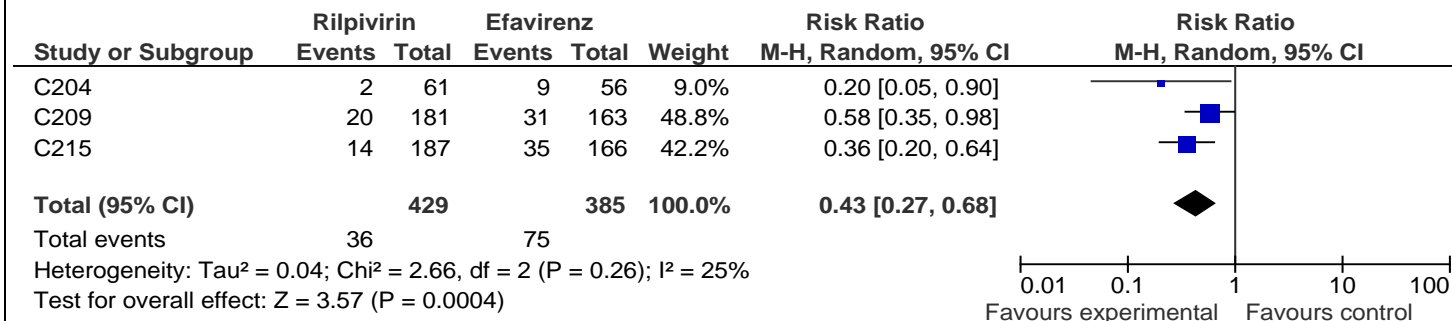


In Hinblick auf die neurologischen Nebenwirkungen wird der Endpunkt "Erkrankungen des Nervensystems (SOC)" für die Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin herangezogen. Der Vergleich der Woche-48-Daten mit den Woche-96-Daten für die Zulassungspopulation eine leichte Zunahme der Effektgröße und eine leichte Verringerung des Effektunterschieds bei weiterhin statistisch signifikantem Ergebnis. Die unterstützende Berücksichtigung der Woche-96-Daten führt nicht zu einer Änderung der Bewertung.

Hautausschläge

Beim Endpunkt „Hautausschläge“ bleibt Rilpivirin ebenfalls signifikant besser (Abbildung 7). Es ist hier allerdings eine leicht erhöhte Heterogenität zu beobachten, die auf die Studie C204 zurückzuführen ist.

Abbildung 7 Metaanalyse Ergebnisse für „Hautausschläge“ (Relatives Risiko) [96 Wochen]



Insgesamt sieht Janssen Cilag in den Woche 96 Daten eine Bestätigung der IQWiG-Bewertung. Die Betrachtung der Woche 96 würde keine relevante Änderung der Nutzeinschätzung des IQWiG ergeben.

Vorgeschlagene Änderung:

Die 96 Wochen Daten führen zu folgender Einschätzung bezüglich des Zusatznutzens im Vergleich zu den 48 Wochen Daten:

- „Virologisches Ansprechen“: Keine Änderungen
- „Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“: Keine Änderungen.
- „Neurologische Ereignisse“: Keine Änderungen.
- „Hautausschläge“: Keine Änderungen.

In Hinblick auf die dermatologischen Nebenwirkungen wird der Endpunkt "Hautereignisse" als übergeordneter, den Endpunkt "Hautausschläge" vollständig abbildenden Endpunkt für die Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin herangezogen (siehe auch Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2 "Eckpunkte der Entscheidung", Seite 8) .Für den Endpunkt "Hautereignisse" wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Woche-96-Daten vorgelegt.

<p>S. 62 Zeile 9 ff</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Gesamtergebnis der Nutzenbewertung</p> <p>Die vom IQWiG durchgeführte Gesamtschau ist im Lichte der in dieser Stellungnahme vorgebrachten Argumente zu ändern. Dabei ist insbesondere zu berücksichtigen, dass die Quantifizierbarkeit des Endpunkts „virologisches Ansprechen“ auch in diesem Aspekt für Männer zu einem Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen führt. Die Berücksichtigung von Hautausschlägen und Erkrankungen des Nervensystems führt sowohl für Männer als auch Frauen jeweils zu Belegen für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich für Männer ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für Frauen ergibt sich ein Beleg (statt Hinweis) für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Zusammenfassend liegt für Rilpivirin ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Da keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und keine bedeutsame Vermeidung nicht-schwerwiegender Nebenwirkungen vorliegt, ist eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt.</p>
---------------------------------	--	---

Literaturverzeichnis

- ¹ Hughes MD. The evaluation of surrogate endpoints in practice: experience in HIV. In: Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M (Ed). The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005. S. 295-321.
- ² HIV SURROGATE MARKER COLLABORATIVE GROUP. Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA Level and CD4 Count as Prognostic Markers and Surrogate End Points: A Meta-Analysis. *AIDS research and human retroviruses* 2000; 16(12):1123-1133
- ³ E-Mail Korrespondenz zwischen Michael D. Hughes (Harvard Univ.) und Jörg Mahlich (Janssen-Cilag GmbH) vom 2.5.2012.
- ⁴ Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997;126(12):946-54.
- ⁵ Grabar S, Le M, V, Goujard C et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000;133(6):401-10.
- ⁶ Thiebaut R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H et al. Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. Groupe d'Epidemiologie du SIDA en Aquitaine (GECSA). *AIDS* 2000; 14(8):971-8.
- ⁷ Raffi F, Chene G, Lassalle R et al. Progression to AIDS or death as endpoints in HIV clinical trials. *HIV Clin Trials* 2001 July;2(4):330-5.
- ⁸ Chene G, Sterne JA, May M et al. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet* 2003;362(9385):679-86.
- ⁹ Nicastrì E, Chiesi A, Angeletti C et al. Clinical outcome after 4 years follow-up of HIV-seropositive subjects with incomplete virologic or immunologic response to HAART. *J Med Virol* 2005;76(2):153-60.
- ¹⁰ Olsen CH, Gatell J, Ledergerber B et al. Risk of AIDS and death at given HIV-RNA and CD4 cell count, in relation to specific antiretroviral drugs in the regimen. *AIDS* 2005;19(3):319-30.
- ¹¹ Lohse N, Kronborg G, Gerstoft J et al. Virological control during the first 6-18 months after initiating highly active antiretroviral therapy as a predictor for outcome in HIV-infected patients: a Danish, population-based, 6-year follow-up study. *Clin Infect Dis* 2006;42(1):136-44.
- ¹² Moore DM, Hogg RS, Chan K, Tyndall M, Yip B, Montaner JS. Disease progression in patients with virological suppression in response to HAART is associated with the degree of immunological response. *AIDS* 2006;20(3):371-7.
- ¹³ SMART Study Group. CD4+ Count-Guided Interruption of Antiretroviral Treatment. *N Engl J Eed* 2006; 355 (22):2283-96.
- ¹⁴ Olsen et al. Interruption of combination antiretroviral therapy and risk of clinical disease progression to AIDS or death. *HIV Medicine* 2007; 8: 96-104
- ¹⁵ Langford SE, Ananworanich J, Cooper DA. Predictors of disease progression in HIV infection: a review. *AIDS Res Ther* 2007;4:11.
- ¹⁶ Mehta SH, Lucas G, Astemborski J, Kirk GD, Vlahov D, Galai N. Early immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy and subsequent disease progression among HIV-infected injection drug users. *AIDS Care* 2007;19(5):637-45.
- ¹⁷ Mills EJ, Kelly S, Bradley M, Mollon P, Cooper C, Nachega J. Antiretroviral effects on HIV-1 RNA, CD4 cell count and progression to AIDS or death: a meta-regression analysis. *HIV Med* 2008; 9(10):849-57.

- ¹⁸ Bracciale L, Di GS, Colafigli M et al. Virological suppression reduces clinical progression in patients with multiclass-resistant HIV type 1. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009; 25(3):261-7.
- ¹⁹ Gilson RJ, Man SL, Copas A et al. Discordant responses on starting highly active antiretroviral therapy: suboptimal CD4 increases despite early viral suppression in the UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. *HIV Med* 2010;11(2):152-60.
- ²⁰ Herbeck JT, Muller V, Maust BS et al. Is the virulence of HIV changing? A meta-analysis of trends in prognostic markers of HIV disease progression and transmission. *AIDS* 2012;26(2):193-205.
- ²¹ DiBonaventura M, Gupta S, Cho M, Mrus J. The association of HIV/AIDS treatment side effects with health status, work productivity, and resource use, *AIDS Care: Psychological and Sociomedical Aspects of AIDS/HIV* 2012, DOI:10.1080/09540121.2011.630363
- ²² Mills EJ, Nachega JB, Bangsberg DR, Singh S, Rachlis B, et al.. Adherence to HAART: A Systematic Review of Developed and Developing Nation Patient-Reported Barriers and Facilitators. *PLoS Med* 2006; 3(11): e438
- ²³ Bae JW, Guyer W, Grimm K, Altice FL. Medication persistence in the treatment of HIV infection: a review of the literature and implications for future clinical care and research. *AIDS* 2011; 1

5.2 Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (DAGNÄ)

Datum	06.05.2012
Stellungnahme zu	Edurant® (Ralpivirin)
Stellungnahme von	Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (DAGNÄ)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DAGNÄ e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die DAGNÄ begrüßt zunächst ausdrücklich die Auffassung des IQWiG, dass der Endpunkt „virologisches Ansprechen“ als ausreichend valide eingeschätzt wird, um als Surrogat für „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ herangezogen zu werden. In der heutigen Zeit sind Studien zu klinischen Endpunkten aufgrund der niedrigen Inzidenz der klinischen Ereignisse bei HIV-infizierten Patienten schlicht unmöglich geworden.</p>	
<p>Die DAGNÄ begrüßt zudem die Einschätzung des IQWiG, wonach durch das Einzelpräparat Rilpivirin (Edurant®), einem Nicht-Nukleosidischen Reverse Transkriptase-Inhibitor (NNRTI), von einem Zusatznutzen für HIV-Patienten auszugehen ist.</p>	
<p>Vor dem Hintergrund, dass eine Eradikation von HIV auf absehbare Zeit nicht realistisch ist, werden die meisten Patienten Jahrzehnte behandelt werden müssen. HIV-Behandler sind daher auf jedes Medikament angewiesen, um auf etwaige unerwünschte Wirkungen reagieren zu können. Noch immer führen Nebenwirkungen häufig zum Abbruch einer Therapie. In der Schweizer Kohorte hatten unter 1318 Patienten, die zwischen 2005 und 2008 eine antiretrovirale Therapie begonnen hatten, immerhin bereits 42 % diese nach nur einem Jahr modifiziert, dabei 22 % insgesamt aufgrund von Nebenwirkungen (1). In einer aktuellen Analyse von 25.500 Patienten aus 19 Kohorten aus Nordamerika und Europa lag die kumulative Inzidenz für eine Umstellung der antiretroviralen Therapie nach drei Jahren bei rund 45 % (2).</p> <p>Schon allein aufgrund eines unterschiedlichen Nebenwirkungsprofils eines neuen Medikaments ergibt sich daher aus der Sicht der DAGNÄ für die HIV-Therapie ein beträchtlicher Zusatznutzen. Eine Verbesse-</p>	<p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Rilpivirin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie "Efavirenz in Kombination mit zwei NRTI (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)" handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine relevante Vermeidung neurologischer Nebenwirkungen (insbesondere Schwindel, Somnolenz) erreicht wird.</p>

Stellungnehmer: DAGNÄ e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Wirkung der antiretroviralen Potenz, gemeinhin gemessen an der Rate der Patienten mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml nach 48 oder 96 Wochen, erscheint dagegen momentan mit den aktuell verfügbaren Wirkstoffklassen kaum möglich.</p> <p>Viele Patienten haben unter Efavirenz-basierten Kombinationstherapien, die in den zitierten Studien als Vergleichsarm herangezogen wurden, zum Teil nicht unerhebliche ZNS-Störungen. Untersuchungen zeigen, dass Efavirenz die Schlafarchitektur stört (3). In einer Studie berichteten nach vier Wochen 66 % der Patienten über Schwindel, 48 % über abnormale Träume, 37 % über Benommenheit und 35 % über Schlafstörungen (4). Zwar bilden sich die Symptome meist zurück, doch können sie bei etwa einem Fünftel der Patienten persistieren (5). Die aus der Gruppe der NNRTI ebenfalls verfügbare und für therapienaive Patienten zugelassene Alternative Nevirapin ist durch Hepatotoxizität, allergische Reaktionen und vor allem seine Beschränkung auf Patienten mit unter 250 (Frauen) bzw. 400 CD4-Zellen/µl (Männer) in seinem Einsatz deutlich limitiert.</p> <p>Rilpivirin ist daher als Substanz aus der gleichen Wirkstoffgruppe zumindest bei therapienaiven Patienten mit einer HIV-RNA unter 100.000 Kopien/ml eine willkommene, weil insgesamt besser verträgliche Alternative.</p> <p>Literatur</p> <p>1. Elzi L, Marzolini C, Furrer H, et al. Treatment modification in human immunodeficiency virus-infected individuals starting combination</p>	<p>Die unerwünschten Ereignisse Störung der Schlafarchitektur, abnormale Träume und Schlafstörungen zählen zu den psychiatrischen Ereignissen. Ein geringerer Schaden von Rilpivirin gegenüber Efavirenz kann für den Endpunkt "Psychiatrische Ereignisse" aus den vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden (siehe auch Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2 "Eckpunkte der Entscheidung", Seite 9.)</p> <p>Die häufigsten unerwünschten neurologischen Ereignisse in Prüf- und Vergleichsarm der Studien C209 und C215 waren laut EPAR (S. 66) "Schwindel", "Kopfschmerzen", "Somnolenz" und "Konzentrationsstörung". Die Woche-48-Daten der Studien C 209 und C 215 für die Studienpopulation (jede Ausgangs-Viruslast; Daten aus dem EPAR) zeigen einen Vorteil von Rilpivirin für "Schwindel" (8,0 % vs. 26,2 %), "Somnolenz" (3,6 % vs. 7,2 %) und "Konzentrationsstörung" (0,7 % vs. 2,5 %). "Kopfschmerzen" kommen in beiden Gruppen mit vergleichbarer Häufigkeit und Schwere vor (6,1 % vs. 6,2 %).</p> <p>Aus den vorgelegten Daten lässt sich für die Dimension "Gesundheitsbezogene Lebensqualität" (körperliche und psychische Gesundheit, SF-36v2) kein Zusatznutzen für Rilpivirin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Die Verringerung von Nebenwirkungen hat in den Studien nicht zu einer relevanten Verbesserung der Lebensqualität geführt.</p>

Stellungnehmer: DAGNÄ e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>antiretroviral therapy between 2005 and 2008. Arch Intern Med. 2010, 170:57-65.</p> <p>2. Abgrall S, Ingle S, Saag M, et al. Cumulative Incidence of and Risk Factors for Changes to First ART Regimen and Death Prior to a Change: The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Abstract 637, 19th CROI 2012, Seattle.</p> <p>3. Gallego L, Barreiro P, del Rio R, et al. Analyzing sleep abnormalities in HIV-infected patients treated with Efavirenz. Clin Infect Dis 2004, 38:430-2.</p> <p>4. Fumaz CR, Tuldra A, Ferrer MJ, et al. Quality of life, emotional status, and adherence of HIV-1-infected patients treated with efavirenz versus PI-containing regimens. J AIDS 2002, 29:244-53.</p> <p>5. Lochet P, Peyriere H, Lotthe A, et al. Long-term assessment of neuropsychiatric adverse reactions associated with efavirenz. HIV Med 2003, 4:62-6.</p>	<p>Im Rahmen einer wertenden Gesamtbetrachtung der untersuchten Endpunkte gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass der Zusatznutzen des Arzneimittels als gering einzustufen ist. Auf Basis der Angaben im Dossier, der im schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Argumente und der Ergebnisse der Nutzenbewertung liegt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und keine bedeutsame Vermeidung nicht-schwerwiegender Nebenwirkungen vor. Eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen ist daher nicht gerechtfertigt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Elzi L, Marzolini C, Furrer H, et al. Treatment modification in human immunodeficiency virus-infected individuals starting combination antiretroviral therapy between 2005 and 2008. *Arch Intern Med.* 2010, 170:57-65.
2. Abgrall S, Ingle S, Saag M, et al. Cumulative Incidence of and Risk Factors for Changes to First ART Regimen and Death Prior to a Change: The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Abstract 637, 19th CROI 2012, Seattle.
3. Gallego L, Barreiro P, del Rio R, et al. Analyzing sleep abnormalities in HIV-infected patients treated with Efavirenz. *Clin Infect Dis* 2004, 38:430-2.
4. Fumaz CR, Tuldra A, Ferrer MJ, et al. Quality of life, emotional status, and adherence of HIV-1-infected patients treated with efavirenz versus PI-containing regimens. *J AIDS* 2002, 29:244-53.
5. Lochet P, Peyriere H, Lotthe A, et al. Long-term assessment of neuropsychiatric adverse reactions associated with efavirenz. *HIV Med* 2003, 4:62-6.

5.3 Stellungnahme der MSD SHARP & Dohme GmbH

Datum	07. 05. 2012
Stellungnahme zu	Edurant [®] (Rilpivirin)
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
MSD SHARP & DOHME GMBH	<p>Quantifizierung „AIDS-definierender Erkrankungen / Tod“:</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Bewertung (Seite 56) zu dem Schluss, dass eine Quantifizierung des Effekts nicht valide möglich sei::</p> <p><i>"Eine auf randomisierten Studien basierende Meta-Regression zeigt zwar eine numerische, jedoch statistisch nicht signifikante Korrelation auf Effektebene. Daher ist eine Quantifizierung des Effekts auf den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ anhand der Effekte auf die Viruslast nicht valide möglich".</i></p> <p>Hierzu möchten wir anmerken:</p> <p>Internationaler Standard der Quantifizierung des Effekts auf den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ anhand der Effekte auf die Viruslast sind sogenannte Markov-Modelle, die nicht nur bei HIV künftiger Bestandteil der frühen Nutzenbewertung sein sollten.</p>	<p>Der G-BA bewertet den Endpunkt "Virologisches Ansprechen (Viruslast)" im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevanten Endpunkt. Der Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt grundsätzlich quantifizierbar.</p> <p>Die Validierung des Endpunktes "Virologisches Ansprechen (Viruslast)" wird als ausreichend bewertet, um valide Aussagen für den Endpunkt "AIDS-definierende Erkrankung/Tod" zuzulassen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	7. Mai 2012
Stellungnahme zu	Rilpivirin /Edurant [®]
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Dossier zur Nutzenbewertung von Rilpivirin (A12-04) werden im Modul 3A auf Seite 12, letzter Absatz verschiedene Therapieoptionen dargestellt. Es wird dabei darauf hingewiesen, dass Frauen mit CD4-Zellzahlen > 250/µl und Männer mit einer CD4-Zellzahl > 400/ µl kein Nevirapin [Viramune®] erhalten sollten.</p> <p>Wir möchten diese Aussage gerne ergänzen. Seit August 2010 wurden die Fachinformationen von Viramune dahingehend ergänzt, dass nur für Patienten bei denen „zu <i>Behandlungsbeginn im Plasma</i> ≥ 50 HIV-1-RNA Kopien/ml nachweisbar sind, ein erhöhtes Risiko für unerwünschte hepatische Ereignisse besteht“, bzw im Umkehrschluss, dass Patienten, bei denen im Plasma < 50 HIV-1-RNA Kopien/ml nachweisbar sind, unabhängig von ihrer CD4-Zellzahl die Therapie mit Nevirapin begonnen werden darf.</p> <p>Siehe Fachinformation Viramune Retardtabletten (Seite 2, 1. Spalte unten, Fettdruck)</p>	<p>Die ergänzende Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.5 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA

Datum	7. Mai 2012
Stellungnahme zu	Rilpivirin (Edurant®)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Generelle Anmerkungen</p> <p>Es ist zu begrüßen, dass das bewertende Institut die Wertigkeit des virologischen Ansprechens als ausreichend valides Surrogat für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ hervorhebt. Einschränkend weist das Institut darauf hin, dass aus seiner Sicht die Viruslast nicht klar validiert ist, sondern lediglich eine Korrelation zwischen einer individuellen Veränderung der Viruslast und dem Risiko für den o.a. kombinierten Endpunkt nachweisbar ist.</p> <p>Das wirft die Frage auf, inwieweit die angewendete Methodik geeignet ist, den Nutzen einer durchweg individualisierten Therapie wie eben einer antiretrovirale Behandlung messen zu können. Die Vorgehensweise lässt möglicherweise eine Einschätzung des Zusatznutzens für die Gesamt- bzw. Zielpopulation zu, jedoch ist die antiretrovirale Therapie regelmäßig auf die individuelle Patientensituation abgestimmt. Neben vielen weiteren Faktoren sind Verträglichkeit und die individuelle Resistenzlage für die Auswahl der Arzneimittelkombination zu berücksichtigen. Daraus lässt sich schließen, dass im Einzelfall vor dem Hintergrund der in der individuellen Situation in Frage kommenden Medikamente ein Arzneimittel einen deutlichen Zusatznutzen aufweist, welcher möglicherweise für die Gesamt-/Zielpopulation so nicht gezeigt werden kann. Der enorme Fortschritt in der HIV-Behandlung mit deutlicher Verlängerung der Überlebenszeit wurde maßgeblich durch Sprung- und Schrittinnovationen mit</p>	<p>Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde bei der Nutzenbewertung von Rilpivirin nicht abgestellt.</p> <p>Der G-BA bewertet den Endpunkt "Virologisches Ansprechen (Viruslast)" ist im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevanten Endpunkt. Der Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt grundsätzlich quantifizierbar.</p> <p>Die Validierung des Endpunktes "Virologisches Ansprechen (Viruslast)" wird als ausreichend bewertet, um valide Aussagen für den Endpunkt "AIDS-definierende Erkrankung/Tod" zuzulassen.</p> <p>Der Beschluss über die Nutzenbewertung trifft eine Feststellung über die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens eines Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die gesamte Zielpopulation oder für bestimmte Patientengruppen. Ein Ziel der Nutzenbewertung ist es, Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens zu identifizieren. Dabei ist davon auszugehen, dass in der praktischen Anwendung der Nutzen für den einzelnen Patienten individuell höher oder geringer, als der in der Nutzenbewertung für die entsprechende Patientengruppe festgestellte, (durchschnittliche) Zusatznutzen ist.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>neuen Arzneimitteln und Kombinationsmöglichkeiten getragen, welche in eben individueller Situation den Patienten eine neue Option bieten. Dies sollte bei Entscheidungen zum Zusatznutzen insbesondere bei der antiretroviralen Therapie berücksichtigt werden.</p>	
<p>Virologisches Versagen (Wirksamkeit) Resistenz/Kreuzresistenz</p> <p>Virologisches Versagen wegen Auftreten einer Resistenz/Kreuzresistenz wurde in der Bewertung nicht gesondert betrachtet. Das virologische Versagen wegen einer Resistenzentwicklung ist insofern patientenrelevant, da das unter Anwendung eines antiretroviralen Arzneimittels auftretende Resistenzmuster u. Umständen durch neu auftretende Mutationen und Kreuzmutationen gravierende Auswirkungen auf die dem Patienten verbleibende Therapieoptionen haben kann. Hierdurch kann die Wirksamkeit anderer Medikamente in der gleichen und/ oder in Substanzklassen mit einem anderen Wirkmechanismus und/oder deren Kombinationsmöglichkeiten beeinträchtigt werden. Ziel der Medikamentenentwicklung im Bereich der antiviralen Therapie ist es daher, Substanzen mit hoher Resistenzbarriere zu entwickeln. Das kann eine schnelle Resistenzentwicklung erschweren und damit dem Patienten ein Therapiewechsel wegen mangelndem Ansprechen ersparen sowie Therapieoptionen für später notwendige Änderungen der Therapie offenhalten. Insofern ist auch die Dauer des virologischen Ansprechens einer Therapieoption patientenrelevant.</p>	<p>Der G-BA stuft unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung die Entwicklung von Resistenzen und/oder Kreuzresistenzen als patientenrelevant ein. Um das Nachlassen der Wirksamkeit bzw. die Entwicklung von Resistenzen abzubilden, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zwei Endpunkte beschrieben: "Virologisches Versagen (Wirksamkeit)" und "Virologisches Versagen (Resistenzen)". Unter dem Endpunkt "Virologisches Versagen (Resistenzen)" wurden ergänzend die Ergebnisse für "Patienten mit RT-Mutationen", "NNRTI RAMs (erweitert)" und "N(t)RTI RAMs (IAS-USA)" dargestellt. In der Operationalisierung bilden die beiden Endpunkte "Virologisches Versagen (Wirksamkeit)" und "Virologisches Versagen (Resistenzen)" Patienten mit Wiederanstieg der Viruslast nach anfänglichem Ansprechen ab (<i>Rebounder</i>), sowie Patienten deren Viruslast unter Therapie nie unter 50 Kopien/ml absank (<i>never suppressed</i>). Der Endpunkt "Virologisches Versagen (Resistenzen)" bildet zusätzlich Patienten ab, die zunächst angesprochen haben, jedoch die Therapie mit einem zuletzt gemessenen Wert von ≥ 50 Kopien/ml abbrachen.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin wird der Endpunkt "Virologisches Versagen (Resistenzen)" als übergeordneter, den Endpunkt Endpunkte "Virologisches Versagen (Wirksamkeit)" vollständig abbildenden Endpunkt herangezogen.</p> <p>Für den Endpunkt "Virologisches Versagen (Resistenzen)" zeigt der</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Interaktionstest eine moderate Beeinflussung der Studienergebnisse durch die Sockeltherapie ($p = 0,11$; $I_2 = 55,6\%$ (Dossier; nur Studien C209 und C215)). Die zusammenfassende Auswertung wurde daher nicht berücksichtigt. Bei Betrachtung der Studienergebnisse für die Sockeltherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen sich statistisch nicht signifikante Ergebnisse. Ein geringerer oder größerer Schaden von Rilpivirin gegenüber Efavirenz kann aus den vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden (siehe Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2 "Eckpunkte der Entscheidung", Seiten 7 und 8).</p> <p>Das Risiko der Bildung von Resistenzen und Kreuzresistenzen unter Rilpivirin wird im Abschnitt 2.3 der Tragenden Gründe "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung" diskutiert (siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2 "Eckpunkte der Entscheidung", Seite 10).</p>
<p>Verträglichkeit</p> <p>Die Beurteilung eines potentiellen Schadens sollte berücksichtigen, dass unerwünschte Ereignisse für in der Anwendung spezifischer Therapien durch erfahrene Ärzte oftmals gut beherrschbar sind. Durch die individuelle Auswahl eines geeigneten Therapieregimes für den einzelnen Patienten kann ein potentieller Schaden verringert oder auch sogar vermieden werden.</p>	<p>Der G-BA stuft unter Berücksichtigung des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung die Vermeidung von Nebenwirkungen grundsätzlich als patientenrelevant ein.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.6 Stellungnahme der ViiV Healthcare GmbH

Datum	05.Mai.2012
Stellungnahme zu	Rilpivirin (Edurant®)
Stellungnahme von	ViiV Healthcare GmbH (ViiV) Theresienhöhe 11 80339 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unter Punkt 2.7.2.4.3 (Berücksichtigte Endpunkte; Seite 58) wird zum Endpunkt virologisches Versagen (Resistenz) folgendes aufgeführt:</p> <p>„Aus Sicht des Instituts ist dieser Endpunkt nicht per se patientenrelevant. Er stellt lediglich einen Laborparameter dar und es finden sich keine weiteren Angaben zur Begründung der Patientenrelevanz.“</p> <p>Basierend auf dieser Einschätzung wurde der Endpunkt virologisches Versagen (Resistenz) nicht eingeschlossen.</p> <p>Zu dieser allgemeinen Einschätzung der Patientenrelevanz des Endpunktes Resistenz nehmen ViiV Healthcare im Folgenden Stellung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Auftreten von Mutationen im Genom des HI-Virus, die zu einer verminderten antiviralen Wirksamkeit bestimmter Medikamente führen (Resistenzmutationen), ist einer der wesentlichen Gründe für den ausbleibenden Abfall bzw. des Wiederanstiegs der Viruslast (welches als patientenrelevanter Endpunkt vom Institut eingestuft wurde). Das Vermeiden bzw. Vermindern des Auftretens von Resistenzmutationen ist somit ein wichtiger Fak- 	<p>Der G-BA stuft unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung die Entwicklung von Resistenzen und/oder Kreuzresistenzen als patientenrelevant ein. Um das Nachlassen der Wirksamkeit bzw. die Entwicklung von Resistenzen abzubilden, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zwei Endpunkte beschrieben: "Virologisches Versagen (Wirksamkeit)" und "Virologisches Versagen (Resistenzen)". Unter dem Endpunkt "Virologisches Versagen (Resistenzen)" wurden ergänzend die Ergebnisse für "Patienten mit RT-Mutationen", "NNRTI RAMs (erweitert)" und "N(t)RTI RAMs (IAS-USA)" dargestellt. In der Operationalisierung bilden die beiden Endpunkte "Virologisches Versagen (Wirksamkeit)" und "Virologisches Versagen (Resistenzen)" Patienten mit Wiederanstieg der Viruslast nach anfänglichem Ansprechen ab (<i>Rebound</i>), sowie Patienten deren Viruslast unter Therapie nie unter 50 Kopien/ml absank (<i>never suppressed</i>). Der Endpunkt "Virologisches Versagen (Resistenzen)" bildet zusätzlich Patienten ab, die zunächst angesprochen haben, jedoch die Therapie mit einem zuletzt gemessenen Wert von ≥ 50 Kopien/ml abbrachen.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin wird der Endpunkt "Virologisches Versagen (Resistenzen)" als übergeordneter, den Endpunkt Endpunkte "Virologisches Versagen (Wirksamkeit)" vollständig abbildenden Endpunkt herangezogen.</p> <p>Für den Endpunkt "Virologisches Versagen (Resistenzen)" zeigt der Interaktionstest eine moderate Beeinflussung der Studienergebnisse durch die Sockeltherapie ($p = 0,11$; $I_2 = 55,6\%$ (Dossier; nur Studien</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tor hinsichtlich des Erreichens des Therapieerfolgs bei der anti-retroviralen Kombinationstherapie von HIV-infizierten Patienten (¹Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. 2012; ²Arts, Hazuda 2012; ³Davidson et al. 2010).</p> <ul style="list-style-type: none"> • In mehreren Studien konnte ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Resistenzmutationen (gegenüber Substanzen aus der Klasse der nicht-nukleosidalen reverse Transkriptase Inhibitoren – zu der Rilpivirin zählt – aber auch gegenüber Substanzen aus anderen Klassen gezeigt werden) und einer schnelleren Krankheitsprogression bzw. Mortalität gezeigt werden.⁽⁴Scherrer et al. 2011; ⁵Kuhn et al. 2009; ⁶Hogg et al. 2006; ⁷D'Aquila et al. 1995) • In der Fachinformation von Edurant wird auf folgendes hingewiesen: „Wie auch bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln, soll die Anwendung von EDURANT anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden.“⁽⁸Janssen-Cilag International NV 2011) Ähnliche Hinweise zur Durchführung von Resistenzuntersuchungen vor Einleitung einer Therapie werden auch für die meisten anderen antiretroviralen Substanzen gefunden. Dies unterstreicht die Wichtigkeit von Resistenzmutationen im Zusammenhang mit einer antiretroviralen Therapie. 	<p>C209 und C215)). Die zusammenfassende Auswertung wurde daher nicht berücksichtigt. Bei Betrachtung der Studienergebnisse für die Sockeltherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen sich statistisch nicht signifikante Ergebnisse. Ein geringerer oder größerer Schaden von Rilpivirin gegenüber Efavirenz kann aus den vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden (siehe Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2 "Eckpunkte der Entscheidung", Seiten 7 und 8).</p> <p>Um dem Risiko der Bildung von Resistenzen und Kreuzresistenzen unter Rilpivirin Rechnung zu tragen wird in Abschnitt 2.3 der Tragenden Gründe "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung" darauf hingewiesen, dass die Vorgaben der Fachinformation zu berücksichtigen sind, insbesondere die Beschränkung der Zulassung auf Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Die europäische Zulassungsbehörde hat aus Nutzen-Risiko-Abwägungen bei höherer Viruslast eine Zulassung abgelehnt, da für diese Patienten die Ansprechrate niedriger war und es häufiger zum Therapieversagen kam. (EPAR, S. 86). Aus dem EPAR ist weiterhin ersichtlich, dass es in den Studien C209 und C215 in der Rilpivirin-Gruppe im Vergleich zu der Efavirenz-Gruppe unabhängig von der Ausgangs-Viruslast zu 40 (5,8 %) vs. 10 (1,5 %) NRTI-Resistenz assoziierten Mutationen (NRTI-RAM) kam und zu 38 (5,5 %) vs. 17 (2,5 %) NNRTI-Resistenz assoziierten Mutationen (NNRTI-RAM). In der Population mit einer Ausgangs-Viruslast von ≤ 100.000 Viruskopien/ml kam es zu 7 (1,9 %) vs. 2 (0,6 %) NRTI-RAM und zu 6 (1,6 %) vs. 5 (1,5 %) NNRTI-RAM. Die in der Rilpivirin-Gruppe aufgetretenen NNRTI-RAM zeigten Kreuzresistenzen gegenüber allen anderen NNRTI (Efavirenz, Nevirapin, Etravirin) wohingegen die in der Efavirenz-Gruppe aufgetretenen NNRTI-RAM immer noch empfindlich gegenüber Etravirin waren. Die post-hoc Analysen bestätigten, dass das beobachtete erhöhte Risiko für auftretende</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>• In den deutsch-österreichischen Leitlinien zur Therapie der HIV-1-Infektion wird der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Resistenzmutationen und dem klinischen Verlauf sowie dem virologischen Ansprechen ebenfalls festgestellt und mit entsprechenden Empfehlungen für die Auswahl einer antiretroviralen Therapie im Hinblick auf Resistenzmutationen kommentiert.⁽¹⁾ Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. 2012)</p> <p>Aus den genannten Gründen ergibt sich die allgemeine Relevanz von Resistenzmutationen in der antiretroviralen Therapie und ViiV Healthcare vertritt die Position, dass der Parameter „Auftreten von Resistenzmutationen“, als Surrogatparameter für die Erkrankungsprogression, in der Nutzenbewertung von Rilpivirin als patientenrelevanter Endpunkt gesondert vom Endpunkt „Viruslast“/„virologisches Ansprechen“ ausgewertet werden sollte.</p>	<p>Resistenzen mit Rilpivirin vor allem durch Patienten mit hoher Ausgangs-Viruslast bestimmt wird. Diese Patienten zeigen eine niedrigere virologische Ansprechrate und höhere Raten virologischen Versagens im Vergleich zu Efavirenz. Bei Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast von ≤ 100.000 Viruskopien/ml zeigen sich mit Efavirenz vergleichbare Ergebnisse. Weitere Analysen der Ergebnisse sprechen dafür, dass das virologische Versagen mit niedrigerem Rilpivirin-Plasmaspiegel ebenfalls zunimmt. Daher wird in der Fachinformation explizit auf die Einnahme mit der Mahlzeit und auf Arzneimittelwechselwirkungen, die zu einer Verringerung des Rilpivirin-Plasmaspiegels führen können (z.B. Antazida, Protonenpumpen-Inhibitoren, H₂-Antagonisten) hingewiesen. Da die Auswertungen weiterhin ergaben, dass die Einnahmetreue das virologische Versagen ebenfalls maßgeblich beeinflusst, und wie oben schon erwähnt die Resistenzentwicklung unter Rilpivirin die Therapiemöglichkeiten stärker einschränkt, als die Resistenzentwicklung unter Efavirenz, wird explizit darauf hingewiesen, dass Rilpivirin nur Patienten verordnet werden soll, bei denen eine regelmäßige Medikamenteneinnahme gesichert ist.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.7 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	07.05.2012
Stellungnahme zu	IQWiG-Berichte – Jahr 2012 Nr. 127 Rilpivirin Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung Version 1.0 (vom 12.04.2012)
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Präambel:

Am 16.04.2012 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Jahr 2012 Nr. 127) zur Dossierbewertung von Rilpivirin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Antiinfektiva erfordern eine breitere Bewertung als andere Arzneimittel.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit mehreren Antiinfektiva in der Entwicklung sowie weiteren Arzneimitteln in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, möchte die Novartis Pharma GmbH gemäß § 19, Kap. 5 G-BA VerfO zu folgenden allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung, wie unten im Weiteren ausgeführt, Stellung nehmen:

- 1) Virologisches Ansprechen ist ein wichtiger patientenrelevanter Endpunkt, der auch ein bedeutsamer Parameter zur Erfassung des Übertragungsrisiko ist

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Novartis Pharma GmbH	<p>Das virologische Ansprechen ist nicht nur ein patientenrelevanter Endpunkt, sondern auch ein bedeutsamer Parameter zur Erfassung der Transmissionsrisiken</p> <p>In der IQWiG-Nutzenbewertung wird nur das virologische Ansprechen (Maßeinheit: HIV-RNA) als ausreichend valides Surrogat für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ akzeptiert. Das virologische Versagen (Resistenz) bewertet das IQWiG als nicht per se patientenrelevant und lediglich als Laborparameter. Nach Ansicht des IQWiG ist das Ausmaß des Zusatznutzens für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ auf Basis des Surrogats nicht zu quantifizieren.</p> <p>Das virologische Ansprechen, gemessen an der Höhe der HIV-RNA-Last, hat eine breitere Bedeutung, als das IQWiG ihm zuspricht. Die Nutzenbewertung bei Medikamenten für Infektionskrankheiten sollte zwei Perspektiven berücksichtigen. Zum einen die patientenbezogene Therapie der infektiösen Krankheit als auch deren Auswirkung auf die Gesellschaft (Transmission und Resistenz). Dies lässt</p>	<p>Der G-BA bewertet den Endpunkt "Virologisches Ansprechen (Viruslast)" im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevanten Endpunkt. Der Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt grundsätzlich quantifizierbar.</p> <p>Um die Resistenzentwicklung abzubilden wurden eigenständige Endpunkte erhoben, im Dossier durch den betroffenen pharmazeutischen Unternehmer Janssen-Cilag dargestellt und durch den G-BA bewertet (siehe auch Stellungnahme Bristol-Myers Squibb, Seiten 59 f.).</p> <p>Die Bewertung der gesamtgesellschaftlichen Relevanz der Verringerung von Transmission und Resistenzentwicklung bei der Behandlung von Infektionskrankheiten ist nicht Gegenstand der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ist eine wissenschaftliche Begutachtung zur Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels und beschreibt, welchen therapielevanten medizini-</p>

sich nicht allein durch den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierte Erkrankungen/Tod“ abbilden. Behandlung von Infektionskrankheiten ist nötig, um Transmissionen und Resistenzen zu verhindern. Zahlreiche Studien belegen den Zusammenhang zwischen reduzierter Viruslast und der Transmissionsrate(1-4). Eine Transmissionsverringern ist wichtig, um eine Übertragung vertikal von Mutter zum Kind, als auch die Übertragung von einem infizierten Partner auf einen nicht infizierten Partner zu reduzieren (5, 6). Die World Health Organisation empfiehlt schwangere infizierte Frauen mit einer antiretroviralen Therapie zu behandeln, um einer vertikalen Übertragung von Mutter aufs Kind präventiv entgegen zu wirken (7). Ebenso empfiehlt die World Health Organisation Paaren, bei denen ein Partner infiziert ist, eine antiretrovirale Therapie, um das Transmissionsrisiko zu senken (8). Somit hat die Viruslast nicht nur Auswirkungen auf den Endpunkt „AIDS-definierte Erkrankungen/Tod“, sondern auch auf Neuinfektionen.

Desweiteren sollte es ein Ziel sein, Resistenzen zu verhindern. Effektive Therapiestrategien sind notwendig, um die Resistenzbildungen zu erschweren und auch für schwierig zu behandelnden Patienten eine Therapie anbieten zu können. Novartis Pharma GmbH ist der Meinung, dass alternative Verfahren und Methoden für Medikamente zur Therapie von Infektionskrankheiten mit hoher gesellschaftlicher Relevanz entwickelt werden müssen. Der Zusatz-

schen Nutzen ein Arzneimittel bei der Anwendung in einem Indikationsgebiet für eine bestimmte Gruppe von Patienten hat. So ist der Nutzen im Sinne der AM-NutzenV der "patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität" (§ 2 Abs. 3 AM-NutzenV).

	nutzen von neuen Medikamenten gegen Infektionskrankheiten darf nicht nur patientenbezogen bewertet werden, sondern es müssen auch die Transmissions- und Resistenzgefahren im Rahmen der frühen Nutzenbewertung als Entscheidungskriterium herangezogen werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- (1) Cohen M et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *New England Journal of Medicine*, 2011 Aug 11; 365(6):493–505.
- (2) Quinn TC et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *New England Journal of Medicine*, 2000, 342(13):921–929.
- (3) Attia S et al. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS*, 2009, 23:1397–1404.
- (4) Donnell D et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *The Lancet*, 2010, 375(9731):2092–2098.
- (5) Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7. Art. No.: CD003510.
- (6) Anglemyer A, Rutherford GW, Baggaley RC, Egger M, Siegfried N. Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 8. Art. No.: CD009153.
- (7) World Health Organization Priority Interventions - HIV/AIDS prevention, treatment and care in the health sector 2010.
http://www.who.int/hiv/pub/priority_interventions_web.pdf
- (8) World Health Organization Publication Guidance on Couples HIV Testing and counselling including antiretroviral therapy for Treatment and prevention in serodiscordant couples Recommendations for a public health approach April 2012. http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241501972_eng.pdf

5.8 Stellungnahme der Deutschen AIDS- Gesellschaft e.V.

Datum	05. Mai 2012
Stellungnahme zu	Rilpivirin, Edurant®
Stellungnahme von	Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die DAIG begrüßt, dass das IQWiG den Endpunkt "virologisches Ansprechen" als Surrogatendpunkt für den kombinierten Endpunkt "AIDS-definierende Erkrankung/Tod" als ausreichend validen Endpunkt würdigt.</p> <p>Angesichts des Charakters des klinischen Verlaufs der HIV-Infektion ist die Durchführung prospektiver Studien mit der Dokumentation eines Zusatznutzens allein bezüglich klinischer Endpunkte wie „Überleben“ oder „AIDS-freie Zeit“ nicht möglich. Die ausschließliche Berücksichtigung klinischer Endpunkte in Zulassungsstudien hätte in der Vergangenheit die Medikamentenentwicklung in ethisch nicht vertretbarer Weise verlangsamt. Die Suppression der HIV-RNA unterhalb der Nachweisgrenzen von entsprechenden Testverfahren und CD4-Zellzahl stellen allgemein akzeptierte Surrogat-Parameter dar, die sowohl in prospektiven Therapiestudien (1) als auch in Kohortenanalysen (2-7) mit der Mortalität und Morbidität korrelieren. Sie sind die akzeptierten und angewandten Parameter zur Therapieeinleitung, -überwachung, und -erfolgsbewertung in allen nationalen (8) und internationalen Leitlinien.</p> <p>Der Anteil der Patienten mit erfolgreicher virologischer Suppression ist unter fast allen antiretroviralen Kombinationstherapien in heutigen Studien im Zeithorizont einiger Jahre sehr hoch (>70-80%). Das hat dazu geführt, dass derzeit ein sog. „non-inferiority design“ mit spezifischen statistischen Ansprüchen für die Zulassungsstudien von HIV-Medikamenten üblich ist. Die DAIG begrüßt, dass das IQWiG dieses Studiendesign und entsprechende primäre Endpunkte der Studien als valide und patientenrelevant einschätzt.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die DAIG teilt die Einschätzung des IQWiG Gutachtens, nach der durch die Therapie mit der Einzelsubstanz Rilpivirin (Edurant[®]) von Belegen bzw. einem Hinweis für einen Zusatznutzen für HIV-Patienten auszugehen ist.</p> <p>Bzgl. der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie möchte die DAIG zwei Aspekte zustimmend betonen: Einerseits wird durch die Auswahl der Therapiekombination mit Efavirenz ein Medikament aus der gleichen Substanzgruppe wie Rilpivirin berücksichtigt. Andererseits wird mit Efavirenz eines der am wirksamsten und am umfangreichsten untersuchten antiretroviralen Substanzen einbezogen. Daher wird Efavirenz in den deutsch-österreichischen Therapieleitlinien als eines der empfohlenen Medikamente in der Erstlinientherapie berücksichtigt. Die DAIG begrüßt, dass im Vergleichsarm der Studien eine nach den anerkannten medizinischen Regeln in Betracht zu ziehende Standardtherapie berücksichtigt wurde und damit eine adäquate Qualität der Studien für eine Nutzenbewertung sichergestellt ist.</p> <p>Die DAIG erkennt in dem sorgfältigen Gutachten des IQWiG eine nachvollziehbare Argumentation und Beurteilung zum Nachweis eines erheblichen Zusatznutzens des Einzelpräparats Rilpivirin (Edurant[®]) für Männer bezüglich des virologischen Ansprechens in der Zulassungspopulation. Ebenfalls nachvollziehbar für die DAIG sind die Subgruppenanalysen aufgrund der Belege für eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht. Gleichzeitig möchte die DAIG an diesem Punkt kritisch anmerken, dass Subgruppenanalysen (in diesem Fall der Zulassungspopulation, d.h. Patienten mit einer Viruslast kleiner 100.000 Kopien HIV-RNA/ml Plasma) die statistische Power und damit Aussagekraft von klinischen Endpunkten Studien signifikant kompromittieren können. In diesem Fall war die Zulassungspopulation bereits eine möglicherweise fehleranfällige Selektion aus der Gesamtstudienpopulation</p>	

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(ca. 65% der Gesamtpopulation). Die Kalkulation der erforderlichen Patientenzahl für eine valide statistische Bewertung eines „non-inferiority designs“, welche im Studienprotokoll für dies Gesamtpopulation und die primären Studienendpunkte verankert ist, sollte im Zusammenhang mit der Beurteilung von Subgruppenanalysen nicht unberücksichtigt bleiben.</p> <p>Die DAIG stimmt der Einschätzung des IQWiG zu, dass eine zusätzliche Berücksichtigung der 96-Wochen-Daten hilfreich für eine umfassendere Einschätzung ist, sobald diese Daten vollständig vorliegen. Die DAIG regt an, dass bei der Berücksichtigung der 96-Wochen-Daten auch eine Charakterisierung der Studienpopulation (Zielpopulation) mit Patienten von unter 100.000 HIV1- RNA-Kopien /ml Plasma berücksichtigt werden sollte.</p> <p>Für den klinischen Nutzen einer HIV-Therapie bei Helferzellzahlen von weniger als 350/µl gibt es eine Reihe von Belegen (2,7). Nach dem Beginn einer HIV-Therapie, die derzeit in aller Regel drei Medikamente umfasst, muss diese kontinuierlich und für den Rest des Lebens eingenommen werden, um die klinische Progression aufzuhalten (9). Mediziner und Patienten sind daher auf jedes Medikament angewiesen, um auf etwaige unerwünschte Wirkungen reagieren zu können. Noch immer führen Nebenwirkungen häufig zum Abbruch einer Therapie und Wechsel zu andere Kombinationen, wie Daten aus Europa und den USA belegen. In der EuroSIDA Kohorte waren weniger als 60% der Patienten nach 24 Monaten noch auf ihrer Erstlinientherapie (10). Zweiundvierzig Prozent der Patienten mit einem Therapiebeginn zwischen 2005 und 2008 hatten in der Swiss Cohort ihre Therapie nach einem Jahr modifiziert, oft aufgrund von Nebenwirkungen (11). Noch jüngere Daten, basierend auf Kohorten aus Nordamerika und Europa, zeigen</p>	<p>Der G-BA legt der Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie die Woche-48-Daten für die Zulassungspopulation zugrunde, unter unterstützender Berücksichtigung der im schriftlichen Stellungnahmeverfahren für die Zulassungspopulation vorgelegten Woche-96-Daten.</p> <p>Die Woche-96-Daten zeigen eine Abschwächung des Subgruppenunterschieds für das Merkmal Geschlecht ($p = 0,21$; $I^2 = 36,5 \%$), der Effektgröße und des Effektunterschiedes zwischen der Rilpivirin- und der Efavirenz-Gruppe. Das Ergebnis ist für Männer noch statistisch signifikant (85,7 % vs. 78,5 %; AD = 7,2 %; RR 0,67 [0,44; 1,00]; $p = 0,05$); für die Gesamtgruppe jedoch nicht mehr statistisch signifikant (83,2 % vs. 78,5 %; RR 0,78 [0,57; 1,06]; $p = 0,12$).</p> <p>Da der Subgruppenunterschied für das Merkmal Geschlecht zu Woche 96 nur noch als gering einzustufen ist, und vor dem Hintergrund der bisherigen Erfahrungen in der HIV-Therapie ein geschlechtsspezifischer Unterschied virusbiologisch nicht plausibel und medizinisch nicht begründet erscheint, wird die Bewertung des Endpunktes "Virologisches Ansprechen" nicht nach Geschlechtern getrennt vorgenommen. Für die Gesamtgruppe zeigen die Woche-96-Daten kein statistisch signifikantes Ergebnis. Es liegt daher für den Endpunkt "Virologisches Ansprechen (Viruslast)" für Rilpivirin kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Der G-BA stuft unter Berücksichtigung des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung die Vermeidung von Nebenwirkungen grundsätzlich als patientenrelevant ein.</p>

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dass ca. 45% der Patienten nach drei Jahren die antiretrovirale Therapie verändert haben (12). Ein individuelles und verbessertes Nebenwirkungsprofil eines neuen Medikaments kann nach Einschätzung der DAIG für die HIV-Therapie einen beträchtlichen Zusatznutzen darstellen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 3	<p>Anmerkung:</p> <p>Die DAIG nimmt mit Interesse zur Kenntnis, dass das IQWiG eine Konkretisierung der Sockeltherapie mit Efavirenz im Vergleichsarm für nicht erforderlich hält. Der DAIG sind evidenz-basierte Daten für die Ablehnung einer Konkretisierung nicht bekannt, die die Wirksamkeit im Hinblick auf den kombinierten virologischen Endpunkt "Anzahl der Patienten mit einer Viruslast unter 50 Kopien zur Woche 48" im direkten Vergleich von Tenofovir/Emtricitabin versus Abacavir/Epivir versus Retrovir/Epivir vergleichend beurteilen lassen. Der virologische Endpunkt, der über die Definition „Anzahl der Patienten mit einer Viruslast unter 50 Kopien zur Woche 48“ operationalisiert wird, ist kombiniert, da er nicht unterscheidet, ob ein Patient den Endpunkt aufgrund fehlender virologischer Wirksamkeit der Therapiekombination erreicht, oder aufgrund von Nebenwirkungen die Therapie vor dem Zeitpunkt Woche 48 (bzw. Woche 96) beendet oder verändert.</p> <p>Wir möchten darauf hinweisen, dass in einer Vergleichsstudie (13) Zidovudin/Lamivudin + Efavirenz versus Tenofovir/Emtricitabin + Efavirenz zur Woche 48 signifikant mehr Patienten im Tenofovir/Emtricitabin Studienarm den Studienendpunkt „Viruslast kleiner</p>	<p>Die Sockeltherapie Zidovudin plus Lamivudin ist nicht Bestandteil der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie siehe auch Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2 "Eckpunkte der Entscheidung", Seiten 3 bis 5). Der Einfluss der Sockeltherapie ist auf Endpunktebene unterschiedlich. Für die der Nutzenbewertung zugrunde gelegten Endpunkte "Virologisches Ansprechen (Viruslast)", "Körperliche Gesundheit", "Psychische Gesundheit", "Gesamtrate unerwünschter Ereignisse", "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse", "Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse", "Hautereignisse" und "Erkrankungen des Nervensystems (SOC)" zeigt der Interaktionstest keine Beeinflussung der Studienergebnisse durch die Sockeltherapie. Daher wird die Metaanalyse für diese Endpunkte als für die Beantwortung der Fragestellung "Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie" geeignet bewertet. Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird für diese Endpunkte grundsätzlich als Beleg eingestuft. Für den Endpunkt "Virologisches Versagen (Resistenzen)" zeigt der Interaktionstest eine moderate Beeinflussung der Studienergebnisse durch die Sockeltherapie und für den Endpunkt "Psychiatrische Ereignisse" eine</p>

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>400 Kopien HIV-RNA/ml Plasma“ erreichten und aufrechterhalten konnten, als Patienten im Zidovudin/Lamivudin Arm (84% vs. 73%, 95% Konfidenzintervall 4-9%, p=0,002). Auch für den Endpunkt „Viruslast kleiner 50 Kopien/ml Plasma“ fanden sich signifikante Unterschiede (80% in der Tenofovir/Emtricitabin Gruppe vs. 70% in der Retrovir/Epivir Gruppe; 95 % Konfidenzintervall, 2-17%, p=0,02). In der Retrovir/Epivir Gruppe beendeten mehr Patienten aufgrund von Nebenwirkungen die Studientherapie (9% vs. 4%; P=0,02). Diese und andere Daten begründen die Einstufung der Kombination Zidovudin/Lamivudin als „Alternative“ in den deutsch-österreichischen Therapieleitlinien für die Erstlinientherapie.</p>	<p>deutliche Beeinflussung der Studienergebnisse durch die Sockeltherapie. Daher wird die Metaanalyse des pharmazeutischen Unternehmers für diese beiden Endpunkte als für die Beantwortung der Fragestellung "Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie" eingeschränkt geeignet bewertet. Die zusammenfassende Auswertung wurde daher nicht berücksichtigt.</p>
Seite 17	<p>Anmerkung: Die deutsch-österreichischen Therapieleitlinien der zur Behandlung HIV-infizierter Erwachsener berücksichtigen in der Einschätzung des medizinischen Nutzens von Kombinationstherapien darüber hinaus weitere differenzierende Kriterien. Bei der Auswahl von HIV-Medikamenten stehen beispielsweise zu erwartende akute und langfristige Nebenwirkungen im Vordergrund, die häufig Grund für Therapieanpassungen sind (s.o.). Unerwünschte Ereignisse spielen auch für die Nutzenbewertung durch das IQWiG eine wichtige Rolle und werden im Gutachten gewürdigt. Wir möchten an dieser Stelle auf die Konsequenzen einer Resis-</p>	<p>Der G-BA stuft unter Berücksichtigung des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung die Vermeidung von Nebenwirkungen grundsätzlich als patientenrelevant ein.</p> <p>Der G-BA stuft unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung die Entwicklung von Resistenzen und/oder Kreuzresistenzen als patientenrelevant ein (siehe auch Stellungnahme ViiV Healthcare GmbH, Seiten 63 bis 65).</p>

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tenzentwicklung durch ein virologisches Versagen im Hinblick auf zukünftige Therapieoptionen hinweisen. Der Endpunkt „virologisches Versagen“ (Wirksamkeit und Resistenz) wurde vom IQWiG nicht als valider Endpunkt berücksichtigt sondern als Teil des o.g. virologischen Endpunkts angesehen.</p> <p>Kohortenanalysen haben plausible Belege für die klinischen Nachteile eines virologischen Therapieversagens mit Resistenzentwicklung geliefert (14-19). Resistenzmutationen an Schlüsselpositionen sind archivierte Veränderungen des Virus, die die Wirkung ganzer Substanzklassen aufheben können und in der Regel eine dauerhafte Einschränkung von Therapieoptionen nach sich ziehen (15-19). Viren mit therapierelevanten Resistenzmutationen können zudem auf andere Menschen übertragen werden. Darüber hinaus erfordern sie zusätzliche Diagnostik sowie kostenintensivere und oft nebenwirkungsreichere Medikamentenkombinationen in der Folgebehandlung. Nach unserer Einschätzung ist die Reduktion der Replikationsfähigkeit und der „viralen Fitness“ von HIV durch Resistenzmutationen unter einer unvollständig wirksamen Therapiekombination den virologischen, immunologischen und klinischen Vorteilen einer effektiven Kombinationstherapie mit einer HIV-RNA < 50 Kopien/ml nicht vergleichbar. Deshalb ist ein virologisches Versagen mit Resistenzentwicklung nach unserer Einschätzung ein patientenrelevanter Endpunkt. Seine Bedeutung wird auch in der Zulassungsbeschränkung von Rilpivirin für Patienten mit einer Viruslast</p>	

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	von <100.000 Kopien/ml deutlich.	
Seite 59	<p>Bezüglich der zusätzlich notwendigen Kosten möchte die DAIG darauf hinweisen, dass die deutsch-österreichischen Therapieleitlinien eine genotypische Resistenztestung bei unvorbehandelten Patienten grundsätzlich vor Therapieeinleitung empfehlen (8). Dies begründet sich auf internationalen Daten sowie Erhebungen aus Deutschland, dass bei ca. 10% der Patienten mit Resistenzmutationen in therapie relevanten Genbereichen von HIV (Reverse Transkriptase, Protease) zu rechnen ist (20-22), und sog. Primärresistenzen einen erheblichen Einfluss auf das Therapieansprechen und weitere Resistenzentwicklung haben (23-28)</p> <p>Darüber hinaus finden sich auch in der Fachinformation (29) für z.B. die fixe Wirkkombination Tenofovir/Emtricitabin/Efavirenz (Atripla®) in den Anwendungsgebieten entsprechende Hinweise für Resistenztestungen: „Bei den Patienten darf es unter einer früheren antiretroviralen Therapie nicht zu einem virologischen Versagen gekommen sein. Es muss bekannt sein, dass vor Beginn der initialen antiretroviralen Therapie keine Virusstämme mit Virusmutationen vorhanden waren, die zu signifikanten Resistenzen gegen einen der</p>	<p>Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen, sofern es sich um direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten handelt. Da eine genotypische Resistenztestung grundsätzlich sowohl für das zu bewertende Arzneimittel, wie auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen ist, besteht hier kein regelhafter Unterschied und die Darstellung der Kosten entfällt entsprechend.</p>

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>drei Bestandteile von Atripla führen.</p> <p>Schließlich möchte die DAIG darauf aufmerksam machen, dass auch in den Zulassungsstudien, die dem Dossier zugrunde liegen, Patienten mit Primärresistenzen gegen die eingesetzten Substanzen der beiden Therapiearme ausgeschlossen wurden und eine Wirksamkeit nur in Patienten ohne resistente Viren untersucht wurde.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, Hakim JG, Kumwenda J, Grinsztejn B, Pilotto JH, Godbole SV, Mehendale S, Chariyalertsak S, Santos BR, Mayer KH, Hoffman IF, Eshleman SH, Piwowar-Manning E, Wang L, Makhema J, Mills LA, de Bruyn G, Sanne I, Eron J, Gallant J, Havlir D, Swindells S, Ribaud H, Elharrar V, Burns D, Taha TE, Nielsen-Saines K, Celentano D, Essex M, Fleming TR; HPTN 052 Study Team. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011 Aug 11;365(6):493-505.
2. When To Start Consortium, Sterne JA, May M, Costagliola D, de Wolf F, Phillips AN, Harris R, Funk MJ, Geskus RB, Gill J, Dabis F, Miró JM, Justice AC, Ledergerber B, Fätkenheuer G, Hogg RS, Monforte AD, Saag M, Smith C, Staszewski S, Egger M, Cole SR. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet*. 2009 Apr 18;373(9672):1352-63.
3. Egger M, May M, Chêne G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, Costagliola D, D'Arminio Monforte A, de Wolf F, Reiss P, Lundgren JD, Justice AC, Staszewski S, Leport C, Hogg RS, Sabin CA, Gill MJ, Salzberger B, Sterne JA; ART Cohort Collaboration. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*. 2002 Jul 13;360(9327):119-29.
4. Chêne G, Sterne JA, May M, Costagliola D, Ledergerber B, Phillips AN, Dabis F, Lundgren J, D'Arminio Monforte A, de Wolf F, Hogg R, Reiss P, Justice A, Leport C, Staszewski S, Gill J, Fätkenheuer G, Egger ME; Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet*. 2003 Aug 30;362(9385):679-86.
5. Study Group on Death Rates at High CD4 Count in Antiretroviral Naive Patients, Lodwick RK, Sabin CA, Porter K, Ledergerber B, van Sighem A, Cozzi-Lepri A, Khaykin P, Mocroft A, Jacobson L, De Wit S, Obel N, Castagna A, Wasmuth JC, Gill J, Klein MB, Gange S, Riera M, Mussini C, Gutiérrez F, Touloumi G, Carrieri P, Guest JL, Brockmeyer NH, Phillips AN. Death rates in HIV-positive antiretroviral-naive patients with CD4 count greater than 350 cells per microL in Europe and North America: a pooled cohort observational study. *Lancet*. 2010 Jul 31;376(9738):340-5.
6. Writing Committee for the CASCADE Collaboration. Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. *Arch Intern Med*. 2011 Sep 26;171(17):1560-9.
7. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996-2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis*. 2010 May 15;50(10):1387-96.
8. Leitlinien der Deutschen AIDS Gesellschaft: Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. Version März 2010, http://daigonline.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinien_28-05-2010_V_late.pdf (abgerufen am 07.05.2012)
9. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, Babiker A, Burman W, Clumeck N, Cohen CJ, Cohn D, Cooper D, Darbyshire J, Emery S, Fätkenheuer G, Gazzard B, Grund B, Hoy J, Klingman K, Losso M, Markowitz N, Neuhaus J, Phillips A, Rappoport C. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006 Nov 30;355(22):2283-96.

10. Mocroft A, Phillips AN, Soriano V, Rockstroh J, Blaxhult A, Katlama C, Boron-Kaczmarek A, Viksna L, Kirk O, Lundgren JD; EuroSIDA Study Group. Reasons for stopping antiretrovirals used in an initial highly active antiretroviral regimen: increased incidence of stopping due to toxicity or patient/physician choice in patients with hepatitis C coinfection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005;9:743-752
11. Elzi L, Marzolini C, Furrer H, et al. Treatment modification in human immunodeficiency virus-infected individuals starting combination antiretroviral therapy between 2005 and 2008. *Arch Intern Med.* 2010, 170:57-65.
12. Abgrall S, Ingle S, Saag M, et al. Cumulative Incidence of and Risk Factors for Changes to First ART Regimen and Death Prior to a Change: The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Abstract 637, 19th CROI 2012, Seattle.
13. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, Lu B, McColl D, Chuck S, Enejosa J, Toole JJ, Cheng AK; Study 934 Group. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med.* 2006 Jan 19;354(3):251-60.
14. Scherrer AU, von Wyl V, Joos B, Klimkait T, Bürgisser P, Yerly S, Böni J, Ledergerber B, Günthard HF; Swiss HIV Cohort Study. Predictors for the emergence of the 2 multi-nucleoside/nucleotide resistance mutations 69 insertion and Q151M and their impact on clinical outcome in the Swiss HIV cohort study. *J Infect Dis.* 2011 Mar 15;203(6):791-7.
15. Pursuing Later Treatment Option II (PLATO II) project team; Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) Group. Trends in virological and clinical outcomes in individuals with HIV-1 infection and virological failure of drugs from three antiretroviral drug classes: a cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2012 Feb;12(2):119-27.
16. Pujades-Rodríguez M, Balkan S, Arnould L, Brinkhof MA, Calmy A; AIDS Working Group of MSF. Treatment failure and mortality factors in patients receiving second-line HIV therapy in resource-limited countries. *JAMA.* 2010 Jul 21;304(3):303-12.
17. Zaccarelli M, Tozzi V, Lorenzini P, Trotta MP, Forbici F, Visco-Comandini U, Gori C, Narciso P, Perno CF, Antinori A; Collaborative Group for Clinical Use of HIV Genotype Resistance Test (GRT) at National Institute for Infectious Diseases Lazzaro Spallanzani. Multiple drug class-wide resistance associated with poorer survival after treatment failure in a cohort of HIV-infected patients. *AIDS.* 2005 Jul 1;19(10):1081-9.
18. Lohse N, Jørgensen LB, Kronborg G, Møller A, Kvinesdal B, Sørensen HT, Obel N, Gerstoft J; Danish HIV Cohort Study. Genotypic drug resistance and long-term mortality in patients with triple-class antiretroviral drug failure. *Antivir Ther.* 2007;12(6):909-17.
19. Lohse N, Kronborg G, Gerstoft J, Larsen CS, Pedersen G, Pedersen C, Sørensen HT, Obel N. Virological control during the first 6-18 months after initiating highly active antiretroviral therapy as a predictor for outcome in HIV-infected patients: a Danish, population-based, 6-year follow-up study. *Clin Infect Dis.* 2006 Jan 1;42(1):136-44
20. Yebra G, de Mulder M, Pérez-Elías MJ, Pérez-Molina JA, Galán JC, Llenas-García J, Moreno S, Holguín Á. Increase of transmitted drug resistance among HIV-infected sub-Saharan Africans residing in Spain in contrast to the native population. *PLoS One.* 2011;6(10):e26757.
21. Oette M, Reuter S, Kaiser R, Lengauer T, Fätkenheuer G, Knechten H, Hower M, Pfister H, Häussinger D; RESINA Study group. Epidemiology of transmitted drug resistance in chronically HIV-infected patients in Germany: the RESINA study 2001-2009. *Intervirology.* 2012;55(2):154-9.
22. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, Clotet B, Mocroft A, Ruiz L, Kirk O, Lazzarin A, Wiercinska-Drapalo A, Karlsson A, Lundgren JD; EuroSIDA Study Group. Detection of HIV

- drug resistance during antiretroviral treatment and clinical progression in a large European cohort study. *AIDS*. 2008 Oct 18;22(16):2187-98.
23. Oette M, Kaiser R, Däumer M, Petch R, Fätkenheuer G, Carls H, Rockstroh JK, Schmalöer D, Stechel J, Feldt T, Pfister H, Häussinger D. Primary HIV drug resistance and efficacy of first-line antiretroviral therapy guided by resistance testing. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Apr 15;41(5):573-81.
 24. Wittkop L, Günthard HF, de Wolf F, Dunn D, Cozzi-Lepri A, de Luca A, Kücherer C, Obel N, von Wyl V, Masquelier B, Stephan C, Torti C, Antinori A, García F, Judd A, Porter K, Thiébaud R, Castro H, van Sighem AI, Colin C, Kjaer J, Lundgren JD, Paredes R, Pozniak A, Clotet B, Phillips A, Pillay D, Chêne G; EuroCoord-CHAIN study group. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study. *Lancet Infect Dis*. 2011 May;11(5):363-71
 25. Novak RM, Chen L, MacArthur RD, Baxter JD, Huppler Hullsiek K, Peng G, Xiang Y, Henely C, Schmetter B, Uy J, van den Berg-Wolf M, Kozal M; Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS 058 Study Team. Prevalence of antiretroviral drug resistance mutations in chronically HIV-infected, treatment-naïve patients: implications for routine resistance screening before initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2005 Feb 1;40(3):468-74.
 26. Chaix ML, Desquilbet L, Descamps D, Costagliola D, Deveau C, Galimand J, Goujard C, Signori-Schmuck A, Schneider V, Tamalet C, Pellegrin I, Wirten M, Masquelier B, Brun-Vezinet F, Rouzioux C, Meyer L; French PRIMO Cohort Study Group (ANRS CO 06); French ANRS AC11 Resistance Study Group. Response to HAART in French patients with resistant HIV-1 treated at primary infection: ANRS Resistance Network. *Antivir Ther*. 2007;12(8):1305-10.
 27. Pursuing Later Treatment Options II (PLATO II) Project Team for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE), Lodwick R, Costagliola D, Reiss P, Torti C, Teira R, Dorrucci M, Ledergerber B, Mocroft A, Podzamczak D, Cozzi-Lepri A, Obel N, Masquelier B, Staszewski S, García F, De Wit S, Castagna A, Antinori A, Judd A, Ghosn J, Touloumi G, Mussini C, Duval X, Ramos J, Meyer L, Warszawski J, Thorne C, Masip J, Pérez-Hoyos S, Pillay D, van Sighem A, Lo Caputo S, Günthard H, Paredes R, De Luca A, Paraskevis D, Fabre-Colin C, Kjaer J, Chêne G, Lundgren JD, Phillips AN. Triple-class virologic failure in HIV-infected patients undergoing antiretroviral therapy for up to 10 years. *Arch Intern Med*. 2010 Mar 8;170(5):410-9.
 28. Phillips AN, Leen C, Wilson A, Anderson J, Dunn D, Schwenk A, Orkin C, Hill T, Fisher M, Walsh J, Pillay D, Bansi L, Gazzard B, Easterbrook P, Gilson R, Johnson M, Sabin CA; UK Collaborative HIV Cohort (CHIC) Study. Risk of extensive virological failure to the three original antiretroviral drug classes over long-term follow-up from the start of therapy in patients with HIV infection: an observational cohort study. *Lancet*. 2007 Dec 8;370(9603):1923-8.
 29. Fachinformation Atripla®

5.9 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller

Datum	07.05.2012
Stellungnahme zu	Rilpivirin (Edurant®)
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios, Inna Dabisch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Am 16. April 2012 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertungen für Rilpivirin (Edurant[®]) von Janssen-Cilag im Vergleich zu Efavirenz als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml veröffentlicht. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung, dass für Rilpivirin bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Männern mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml zwei positive Ergebnisse unterschiedlicher Ergebnissicherheit (ein Beleg für einen Zusatznutzen für Männer bezüglich des virologischen Ansprechens in der Zulassungspopulation mit nicht quantifizierbarem Ausmaß und ein Hinweis auf einen geringeren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß von Rilpivirin bezüglich des Endpunktes neurologische Ereignisse) vorliegen. Letzteres gilt auch für Frauen. Somit ergibt sich zusammenfassend für Männer ein Beleg für einen Zusatznutzen mit beträchtlichem Ausmaß und für Frauen ein Hinweis auf einen Zusatznutzen mit beträchtlichem Ausmaß von Rilpivirin gegenüber Efavirenz.</p> <p>Die Bewertung des IQWiG beruht auf drei relevanten Studien</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(C204, C209 und C215: offene Phase-IIb-Studie und zwei doppelblinde Phase-III-Studien). Für den Vergleich von Rilpivirin als Monotherapie enthielten alle drei Studien Efavirenz in der zugelassenen Dosierung als zweckmäßige Vergleichstherapie. Für die Nutzenbewertung der Monotherapie mit Rilpivirin bezog sich das IQWiG allein auf Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen, da die Auswertungen nach 96 Wochen nicht vollständig vorlagen.</p> <p>Bei der Nutzenbewertung von Rilpivirin als Monotherapie weicht das IQWiG von der Festlegung des G-BA ab, da dieser Efavirenz in Kombination mit zwei nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs; Tenofovir/Emtricitabin oder Abacavir/Lamivudin) als zweckmäßige Vergleichstherapie benennt. Aus Sicht des IQWiG ist die Konkretisierung der Sockeltherapie von Efavirenz nicht erforderlich und die erweiterte Berücksichtigung von Sockeltherapien verstößt nicht gegen die Zulassung von Rilpivirin. Ähnlich wie bei SVR (Sustained Virologic Response) in der HCV-Behandlung akzeptiert das IQWiG den Endpunkt virologisches Ansprechen als ausreichend valide als Surrogat für einen patientenrelevanten, in den eingeschlossenen Studien jedoch nicht erhobenen Endpunkt „AIDS-definierenden Erkrankungen / Tod“, bewertet aber den Zusatznutzen aufgrund der nach seiner Auffassung unklaren Validierung als nicht quantifizierbar für diesen Endpunkt. Des Weiteren zeigt sich das Geschlecht als Effektmodifikator, was zu einer gesonderten Nutzendarstellung nach Geschlecht führt.</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Weiteren folgen spezifische Kommentare des vfa zu einzelnen Aspekten.	
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Christoph Stephan, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt) und Patienten bzw. Patientenvertreter eingebunden (Schafberger, Armin; Deutsche AIDS-Hilfe e. V.). Die Fragen an und die Antworten dieser externen Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p>	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p> <p>Die Fragebögen zur Beteiligung externe Sachverständige Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen an der frühen Nutzenbewertung des IQWiG sind auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p>
<p>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen in Kombination mit 2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG betrachtet die Viruslast als ausreichend valides Surrogat für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ in der Nutzenbewertung, allerdings weicht es mit der Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte teilweise von der Auswahl des Herstellers ab, der im Dossier weitere Endpunkte heranzog (z. B. Virologisches Versagen [Wirksamkeit und Resistenz]). Es betrachtet diese beiden Endpunkte ausreichend über den Endpunkt virologisches Ansprechen abgedeckt. Der Hersteller zieht die Viruslast (anhand der Auswertung zum virologischen Ansprechen) als Surrogat für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ in seiner Bewertung heran. Laut IQWiG erlaubt eine Prüfung der Studien, anhand derer der Hersteller die Validität des Surrogats zeigen will keine Ableitung der formalen Surrogatvalidität. Dennoch war aus Sicht des IQWiG der prognostische Wert der Viruslast für Folgeerkrankungen und Tod so einzuschätzen, dass von einer ausreichenden Validität für die Viruslast als Surrogat für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ausgegangen werden konnte. Die Berücksichtigung der Viruslast über das virologische Ansprechen in der Nutzenbewertung und die Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen sind somit grundsätzlich möglich. Nach Auffassung des vfa zeigt sich an diesem Beispiel, dass die formalen Kriterien des IQWiG zur Surrogatvalidität nicht umsetzbar sind und dass das IQWiG zu Recht die Viruslast abweichend von seinen eigenen formal-restriktiven und damit nicht erfüllbaren Kriterien aufgrund des prognostischen Wertes der Viruslast als valide</p>	<p>Der G-BA bewertet den Endpunkt "Virologisches Ansprechen (Viruslast)" im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevanten Endpunkt. Der Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt grundsätzlich quantifizierbar.</p> <p>Die Validierung des Endpunktes "Virologisches Ansprechen (Viruslast)" wird als ausreichend bewertet, um valide Aussagen für den Endpunkt "AIDS-definierende Erkrankung/Tod" abzuleiten.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>anerkennt.</p> <p>Darüber hinaus hat der Hersteller Angaben zur Assoziation der Viruslast und einem kombinierten Endpunkt (AIDS-definierende Erkrankungen / Tod) geleistet und dabei 4 Publikationen zitiert. Laut IQWiG ist auf Basis dieser Arbeiten eine klare Validität des Surrogats nicht gezeigt. Eine klare Validität setzt nach IQWiG voraus, dass anhand der Stärke des Effekts für das Surrogat (hier: Viruslast) valide Aussagen zur Stärke des Effekts für den patientenrelevanten Endpunkt (hier: AIDS-definierende Erkrankungen / Tod) ableitbar sind (Quantifizierbarkeit). Eine auf randomisierten Studien basierende Meta-Regression zeigt zwar eine numerische, jedoch statistisch nicht signifikante Korrelation auf Effektebene. Daher ist eine Quantifizierung des Effekts auf den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ anhand der Effekte auf die Viruslast nicht valide möglich. Diese Auffassung folgt der vfa nicht, da eine Korrelation – wenn auch nicht statistisch signifikant – eine Aussagekraft für den Surrogatendpunkt gewährleistet, die allerdings unsicherer ist. Jedenfalls kann die numerische Korrelation nicht einfach ignoriert werden. Das IQWiG fährt in seinem Bericht fort: <i>Grundsätzlich ist jedoch die Bedeutung der Viruslast als Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet unbestritten, und der primäre Endpunkt virologisches Ansprechen wird in der Gesamtschau der nachfolgend aufgeführten Argumente als ausreichend valider Surrogatparameter für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ eingeschätzt.</i> Dieser pragmatischen Einschätzung des IQWiG</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kann der vfa nur zustimmen und hoffen, dass auch in Zukunft bei der Bewertung von Surrogaten und deren Validität analog pragmatisch vorgegangen wird. Das IQWiG untermauert die Bedeutung der Viruslast mit folgenden Argumenten: (1) Arzneimittelstudien, die auf die Reduzierung der Viruslast ausgerichtet waren, führten im Behandlungsalltag zu einer dramatischen Verbesserung der Prognose für HIV-Patienten hinsichtlich Überleben und Ausbruch der Erkrankung. (2) Das biologische Modell ist plausibel. (3) Die Korrelation zwischen der individuellen Veränderung der Virenlast und dem Risiko für AIDS-definierende Erkrankungen / Tod ist sehr deutlich. (4) Auch Daten auf Studienebene (Meta-Regressionen) widersprechen dieser Assoziation nicht, auch wenn eine klare Korrelation zwischen den Effekten auf das Surrogat und den Effekten auf den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ kaum gegeben ist. Allerdings schlussfolgert das IQWiG, dass bei diesen Studien der Zusammenhang wahrscheinlich durch den Einschluss vieler Nichtunterlegenheitsstudien (nahe am Nullpunkt) verwässert wird und dass aus diesem Grund das Ausmaß des Zusatznutzens für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ auf Basis des Surrogats nicht quantifiziert werden kann. Dieser Auffassung schließt sich der vfa nicht an. Erstens akzeptiert das IQWiG eingangs die Bedeutung des Endpunktes Viruslast, um in Anschluss daran allerdings mit einer spekulativen Aussage bzw. Mutmaßung („...bei diesen Studien der Zusammenhang wahrscheinlich durch den Einschluss vieler Nichtunterlegenheitsstudien (nahe am Nullpunkt) verwässert wird“) den Zu-</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>satznutzen gemessen am Endpunkt Viruslast als nicht quantifizierbar darzustellen, trotz der 4 weiter oben genannten Argumente zu dessen Stellenwert, die das IQWiG selber aufgreift. Der vfa ist der Auffassung, dass ähnlich wie bei SVR im Falle der chronischen Hepatitis C auch bei HIV-Infektionen die Viruslast ein valider Endpunkt ist und zwar mit doppelter Qualität, einmal als harter Heilungsendpunkt und zum zweiten als valider Surrogatendpunkt für AIDS-definierende Erkrankungen / Tod, was allerdings von seiner Qualität hier wiederum einen Heilungsendpunkt darstellt. Somit schließt sich der vfa nicht den Konsequenzen des IQWiG für die Nutzenbewertung von Rilpivirin hinsichtlich des Endpunktes Viruslast an, wonach zwar die Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen grundsätzlich gegeben ist, aber mit erhöhter Unsicherheit behaftet und somit das IQWiG das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar einstuft. Die Ergebnissicherheit hätte auch über die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens operationalisiert werden können und zu einem quantifizierbaren Zusatznutzen in dem vom Hersteller angegeben Ausmaß führen können.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.10 Stellungnahme des Bundesverbands Pharmazeutischen Industrie

Datum	07. Mai 2012
Stellungnahme zu	Rilpivirin / Edurant
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beurteilung der Senkung der Viruslast</p> <p>Die Aussagen des pU zu Surrogatendpunkten befinden sich in Abschnitt 4.5.4 im Dossier. Hier wird dargestellt, dass die Viruslast als Endpunkt von internationalen Zulassungsbehörden wie der Europäischen Arzneimittelagentur EMA und der US-amerikanischen FDA akzeptiert wird. Der Endpunkt „Viruslast“ ist direkt patientenrelevant im Sinne der damit verbundenen Morbidität und Transmissionsrisiken und stellt außerdem einen validen Surrogatendpunkt für weitere patientenrelevante Endpunkte dar.</p> <p>Entsprechend fordern die einschlägigen Leitlinien der Zulassungsbehörden die Verwendung dieses Parameters als Endpunkt in klinischen Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit antiretroviraler Therapien.</p> <p>Im Gegensatz dazu akzeptiert das IQWiG die Viruslast nicht als patientenrelevanten Endpunkt.</p> <p>Das IQWiG steht damit im Widerspruch zur EMA, die mit ihrem wissenschaftlichen Ausschuss CHMP in der Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection in Kapitel 1.2.2 “Viral load” zu folgendem Ergebnis kommt: “Undetectable HIV RNA is the preferred primary efficacy end-point for both treatment naïve</p>	<p>Der G-BA bewertet den Endpunkt "Virologisches Ansprechen (Viruslast)" im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevanten Endpunkt. Der Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt grundsätzlich quantifizierbar.</p> <p>Die Validierung des Endpunktes "Virologisches Ansprechen (Viruslast)" wird als ausreichend bewertet, um valide Aussagen für den Endpunkt "AIDS-definierende Erkrankung/Tod" abzuleiten.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>and treatment experienced patients“</p> <p>Im Ergebnis führt die unterschiedliche Bewertung dazu, dass das IQWiG trotz seiner Auffassung, dass die Viruslast kein validierter Surrogatendpunkt im Sinne eines guten Prädiktors für Effekte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte ist, zu dem Ergebnis kommt, dass diese als ausreichend valider Surrogatendpunkt für das Auftreten von AIDS-definierenden Erkrankungen / Tod eingestuft und in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist. Allerdings kann das Ausmaß des Zusatznutzens für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ auf Basis des Surrogats nicht quantifiziert werden.</p> <p>Der Verband ist der Auffassung, dass der G-BA hinsichtlich der wissenschaftlichen Bewertung der Bedeutung der Viruslast als patientenrelevanter Endpunkt nicht von den Festlegungen der Zulassungsbehörde in dieser Weise abweichen darf. Dies gilt auch für das IQWiG, dass im Auftrag des G-BA in das Verfahren eingebunden ist.</p> <p>Auch wenn es zwischen G-BA und Industrie strittig ist, ob im Einzelfall abweichende Bewertungen des G-BA von den Vorgabe der Zulassungsbehörde zu begründen sind, so ist in diesem Fall darauf hinzuweisen, dass es aus Sicht des Verbandes in einer wissenschaftlichen Frage im Verfahren der frühen Nutzenbewertung im Hinblick auf die Bedeutung der Senkung der Viruslast auf Basis einer zum Zulassungsverfahren identischen Datengrundlage zu keinem abweichenden Ergebnis kommen kann und darf.</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Eintragungen

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des G-BA

hier: Wirkstoff Rilpivirin

Sitzung im Hause
des Gemeinsamen Bundesausschusses
in Berlin
am 29. Mai 2012
von 14.00 Uhr bis 14.15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Frau Dr. Rudolph
Frau Ranneberg
Herr Dr. Mahlich
Herr Dr. Fleischmann

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Dabisch
Herr Dr. Dintsios

Angemeldete Teilnehmer der Firma **ViiV Healthcare GmbH:**

Herr Dr. Walli
Herr Mair

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Frau Lietz
Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Herr Dr. May
Herr Nouvertne

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Hastedt
Herr Dr. Dr. Weigmann

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen AIDS-Gesellschaft e. V. (DAIG):**

Herr Prof. Dr. Behrens

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (dagnä):**

Herr Dr. Schewe

Beginn der Anhörung zu TOP 5.1.3: 14.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie zur dritten Anhörung am heutigen Tage. Nunmehr geht es um den Wirkstoff Rilpivirin.

Zunächst einmal möchte ich feststellen, wer an dieser Anhörung hier teilnimmt. Für Jansen-Cilag sind Frau Dr. Rudolph, Frau Dr. Ranneberg, Herr Dr. Mahlich und Herr Dr. Fleischmann angemeldet. Von Boehringer Ingelheim sind Frau Dr. Hastedt und Herr Dr. Weigmann angemeldet.

(Herr Dr. Dr. Weigmann (Boehringer Ingelheim): Frau Dr. Hastedt ist verhindert!)

– Frau Dr. Hastedt ist verhindert. – Für Bristol-Myers Squibb sind Herr Dr. May und Herr Nouvertne anwesend und für ViiV Healthcare GmbH Herr Mair und Herr Dr. Walli.

In der Anhörung zum Rilpivirin-Kombinationspräparat haben wir entschieden, dass auch die Firma Gilead mit Herrn Kandlbinder und Frau Dransfeld an dieser Anhörung hier teilnehmen darf, zumal sie ja Mitkonkurrent ist. Die Anhörung zu dem Kombipräparat haben wir vorher durchgeführt; Sie waren ja teilweise dabei.

Für den Verband forschender Arzneimittelhersteller sind Frau Dabisch und Herr Dr. Dintsios anwesend, und für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie sind Frau Lietz und Herr Dr. Wilken angemeldet.

(Herr Dr. Wilken (BPI): Frau Lietz ist verhindert!)

– Frau Lietz ist verhindert. – Daneben sind Herr Schewe für die Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter und Herr Professor Behrens für die Deutsche AIDS-Gesellschaft anwesend. Sind wir damit komplett? – Gut.

Wir wollen die Anhörung genau so durchführen, wie wir sie in bewährter Form jetzt schon mehrfach durchgeführt haben. Das heißt, zunächst haben die eingeladenen Sachverständigen Gelegenheit, Ihre Argumente hier noch einmal vorzutragen, wobei Sie davon ausgehen können: Alles, was schriftlich vorliegt, ist in unser aller Gedächtnis und wird verarbeitet. Das heißt, Sie brauchen nichts zu wiederholen, sondern das, was in den Akten ist, ist in den Akten.

Sie sollten aber eben Dinge ergänzen, vor allem Dinge, die sich aus der Bewertung des IQWiG und Ihren Stellungnahmen dazu ergeben. Vielleicht bringen Sie Ergänzendes vor und verdeutlichen noch einmal die Schwerpunkte Ihrer Argumentation, wobei wir für den Ablauf ein Schema vorgesehen haben, damit man nicht alles auf einmal vortragen muss.

Zunächst soll es um die allgemeinen Aspekte gehen und dann um die Hauptthemen, die bei fast allen diesen Anhörungen eine Rolle spielen: die zweckmäßige Vergleichstherapie, das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, die Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen und die Therapiekosten.

Das ist die grobe Gliederung, die wir für diese Anhörungen immer vorsehen, wobei Sie nicht sklavisch daran gebunden sind. Wenn Sie anders vortragen wollen, dann ist es Ihnen natürlich unbenommen, das zu tun.

Wir kommen damit zu Punkt 1:

Allgemeine Aspekte

Wer möchte gerne anfangen? – Frau Rudolph, wollen Sie anfangen?

Frau Dr. Rudolph (Janssen-Cilag):

Gerne. – Vielen Dank für die Einladung. Wir freuen uns, heute hier bereits zum dritten Mal zu einem unserer Produkte Stellung nehmen zu dürfen. Ganz besonders freuen wir uns natürlich über die positive Bewertung von Rilpivirin durch das IQWiG.

Ich möchte zu Beginn gar nicht viele Worte verlieren. Lassen Sie mich vielleicht nur eines voranstellen: Gerade in Bezug auf HIV zeigte sich während der letzten Jahrzehnte ein Fortschritt in der Arzneimittelentwicklung. Während in den 90er-Jahren HIV noch geradezu zwangsläufig mit AIDS assoziiert wurde und zum Tod führte, weisen die Patienten heute eine nahezu normale Lebenserwartung auf und stehen zum großen Teil auch im Berufsleben. Das heißt, eine vormals tödliche Erkrankung ist mittlerweile zu einer chronischen Erkrankung geworden, auch wenn wir sie nach wie vor leider nicht vollends heilen können.

Der Fokus der Arzneimittelentwicklung richtet sich daher nicht nur auf die Wirksamkeit, sondern immer mehr auch auf den Aspekt der Verträglichkeit für die Patienten. Dies entspricht, wie eigene Studien zeigen, auch den Präferenzen der Patienten selbst, denen es neben der Vermeidung von Stigma insbesondere darum geht, mit der Erkrankung ein relativ normales Leben führen zu können. Eine diesbezügliche Verbesserung der Verträglichkeit ist somit patientenrelevant und gerade bei chronischen Erkrankungen nicht zu unterschätzen.

Insbesondere hier liegt aus unserer Sicht neben der besseren Wirksamkeit der Vorteil von Rilpivirin, und wir freuen uns, dass dies in der vorliegenden Bewertung auch entsprechend gewürdigt wurde.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Damit ist Ihr Vortrag zu den allgemeinen Aspekten schon abgeschlossen.

Ich frage die anderen Teilnehmer dieser Anhörung: Wollen Sie dazu ergänzend Stellung nehmen? – Sie schließen sich dem Vorbringen also indirekt an. – Danke.

Wir kommen zu Punkt 2:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Hier gibt es keinen Streit, sondern das ist im Konsens festgelegt.

Damit sind wir bei Punkt 3:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Das akzeptieren Sie, wie ich Ihren Worten entnehme – auch bezogen auf die Differenzierung der Bewertung für Frauen und Männer.

Damit sind wir bei Punkt 4:

Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen

Auch hierzu gibt es Konsens.

Schließlich kommen wir zu Punkt 5:

Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ich glaube, auch hierzu gibt es Konsens.

Dann frage ich Sie, also unseren Unterausschuss: Haben Sie Fragen an die Sachverständigen? – Großes Schweigen. Das scheint eine Anhörung zu sein, die die kürzeste aller Zeiten werden wird,

(Heiterkeit)

wenn Sie alle nichts mehr zu sagen haben und alles vorgetragen ist. Ich habe vielleicht zu sehr darauf hingewiesen, dass alles in den Akten steht.

(Heiterkeit)

Bitte schön, Frau Malack.

Frau Malack:

Ich habe doch noch eine inhaltliche Frage. – Sie haben ja Daten zur Woche 96 nachgeliefert und begründet, warum Sie nur einige Daten nachgeliefert haben, trotzdem ist mir das noch nicht ganz schlüssig geworden. Für mich wäre es relevant, alle Daten zu sehen – vor allen Dingen im Vergleich zur Woche 48 und wenn sich irgendetwas bezüglich der Signifikanz ändert, was ich jetzt natürlich überhaupt nicht nachprüfen kann.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):

Wir haben nicht noch einmal ein vollständiges Dossier für die Woche 96 eingereicht, sondern uns auf diejenigen Endpunkte fokussiert, die schon in der Woche 48 als relevant angesehen worden sind bzw. bei denen sich in der Woche 48 ein Unterschied gezeigt hat, um dann zu sehen, ob sich dieser Unterschied über die Zeit fortsetzt, was in den meisten Fällen geschieht.

Bei allen anderen Daten – wir können sie natürlich gerne im Nachhinein nachreichen, um das vollständige Bild für die Woche 96 zu liefern, wie wir das ja auch schon im Dossier-Bewertungsprozess angeboten haben - haben wir bisher keinen Unterschied gesehen. Deshalb haben wir uns auf diejenigen Endpunkte fokussiert, bei denen sich in der Woche 48 ein Unterschied gezeigt hat, um Ihnen zeigen zu können, ob sich in Woche 96 hier relevant etwas verändert hat.

Frau Malack:

Also kann ich davon ausgehen, dass ansonsten keine Signifikanz aufgetreten oder verloren gegangen ist?

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):

Gut, verloren gegangen: Diejenigen, die signifikant waren, sind ja gezeigt worden. – Das heißt also, das kann nicht sein. Und ansonsten sind auch keine aufgetreten, ja.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gibt es weitere Fragen? – Frau Bickel.

Frau Bickel:

Mich würde trotzdem noch einmal interessieren, wie Sie sich die Tatsache erklären, dass bei Männern und Frauen beim virologischen Ansprechen ein Unterschied entstanden ist.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Ranneberg.

Frau Ranneberg (Janssen-Cilag):

Ich würde das dadurch erklären, dass die Gruppengröße bei den Frauen möglicherweise zu gering ist und wir das deshalb nicht so sehen, weil man in klinischen Studien im HIV-Bereich normalerweise keinen Unterschied im virologischen Ansprechen zwischen Männern und Frauen sieht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Müller.

Herr Müller:

Können Sie noch einmal kurz ausführen, wie das bei Woche 96 aussieht?

Herr Dr. Mahlich (Janssen-Cilag):

Wir hatten das nachgereicht. Es sieht so aus, dass es nach wie vor einen signifikanten Vorteil für Rilpivirin gab, aber auch nur bei den Männern. Das hat sich nicht verändert. Von der Größenordnung her hat er sich etwas abgeschwächt, aber er ist nach wie vor signifikant.

Bei den Frauen hat sich nichts geändert. Da war vorher nichts signifikant und nachher auch nicht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:

Ich wollte noch einmal bezüglich Ihrer Aussage nachfragen – das Argument habe ich nicht verstanden –, dass eine unterschiedliche Gruppengröße ein Grund dafür sein kann, dass man eine Effektmodifikation sieht.

Ich kann nachvollziehen, dass Sie sagen: „Wenn es nur eine kleine Gruppe gibt, ist die statistische Signifikanz gegebenenfalls nicht mehr gegeben“, aber das ist hier ja nicht der Fall. Darum geht es hier ja nicht, sondern Sie haben hier eine Effektmodifikation, also den Nachweis unterschiedlicher Effekte zwischen zwei Gruppen. Die Frage der statistischen Signifikanz ist eine sich daran anschließende, und der Effekt geht ja auch gar nicht in die Richtung, in die er bei den Männern geht.

Deswegen kann ich das Argument, dass die Gruppengrößen unterschiedlich sind, nicht verstehen, weil es erst einmal um den Nachweis der Effektmodifikation geht.

Frau Ranneberg (Janssen-Cilag):

Okay, ich denke, dann müssten wir noch einmal in die Rohdaten schauen, weil für mich ist wirklich die Erklärung, dass die Gruppengröße zu klein ist, als dass man einen signifikanten Unterschied haben kann. Aber hinsichtlich der Effektmodifikatoren haben Sie recht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Malack.

Frau Malack:

Ich habe noch zwei kleine Fragen.

Bezüglich der Patientenzahlen haben Sie im Dossier angegeben, dass Sie davon ausgehen, dass ungefähr 53 Prozent der Patienten eine Viruslast von unter 100.000 Kopien haben. Wenn ich das richtig gelesen habe, dann nehmen Sie beim Scottish Medicines Consortium einen anderen Wert als Grundlage für Ihre Patienten kalkulation, und zwar gehen Sie da von 87 Prozent aus. Das ist ja doch ein ganz schöner Unterschied. Wie kommt das zustande?

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag):

Ich kenne die Einreichung beim Scottish Medicines Consortium jetzt leider nicht und kann jetzt nicht kommentieren, wie die Daten dort zustande gekommen sind. Zu uns: Wir haben in der Literatur danach gesucht, was relevante Anhaltspunkte sind - ich meine, es ist natürlich

schwierig, festzustellen, wie viele wirklich unter 100.000 Kopien haben –, und sind auf diesen Wert von ungefähr 53 Prozent mit gewissen Schwankungen in Kohortenstudien gestoßen.

Wir können gerne noch einmal prüfen, was genau beim Scottish Medicines Consortium eine Rolle gespielt hat, aber ich glaube, wir können für uns sagen: Wir haben Ihnen da aus unserer Sicht einen validen Punkt eingereicht.

Herr Dr. Mahlich (Janssen-Cilag):

Zumal wir hier ja drei Studien zitiert haben, um den Punkt zu unterstreichen. Bei allen war die Größenordnung entsprechend, sodass wir hier, glaube ich, ein recht gutes Gefühl haben können, dass das die Realität gut abbildet.

Frau Ranneberg (Janssen-Cilag):

Ich denke, das trifft auf jeden Fall für Deutschland zu. In UK ist die Behandlungspraxis möglicherweise anders. Es kann sein, dass dort früher therapiert wird und dass deshalb die Zielgruppe „Kleiner 100.000“ häufiger ist.

Frau Malack:

Gut. – Dann bitte ich jetzt nur noch einmal um eine Angabe, wie Sie die Zahl der Patienten einschätzen, die Rilpivirin als Einzelsubstanz bekommen, versus der Zahl der Patienten, die die Fixkombination erhalten. Können Sie dazu etwas sagen? Wo sehen Sie da die Vorteile?

Herr Dr. Mahlich (Janssen-Cilag):

Ich kann gerne noch einmal unsere Patientenzahlen vorstellen. Sie sind allerdings auch im Dossier.

Wir gehen letztendlich davon aus, dass ein Großteil die Fixkombination im Alltag bekommen wird, weil die Fixkombination natürlich den Vorteil hat, dass sie einfacher für die Patienten ist. Das könnten durchaus 80, 90 Prozent der Patienten sein. Das heißt, wir vermuten, dass 10 bis 20 Prozent übrig bleiben.

Aber das wäre dann Marktforschung. Das haben wir im Dossier nicht behandelt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Das muss auch nicht sein.

Herr Dr. Mahlich (Janssen-Cilag):

Ja.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Weitere Fragen gibt es nicht. Das war in der Tat die kürzeste Anhörung. Kompliment!

Ich bedanke mich für Ihr Erscheinen und wünsche Ihnen noch einen schönen Tag.

(Schluss der Anhörung: 14.15 Uhr)

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Recherche und Synopse der Evidenz
zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie
nach §35a SGB V**

Vorgang: HIV

Stand: 18.10.2011

Indikation für die Recherche: Behandlung von HIV Infektionen

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**HIV Infektionen**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **06.10.2011** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **78** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Insgesamt ergab dies **25** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Glossar:

Allgemein:

Highly Active Anti-Retroviral Therapy=HAART

Nukleosid-/Nukleotidanaloga (NRTI)

Tenofovir= TDF
Emtricitabin: FTC
Lamivudin= 3TC
Abacavir=ABC
Zidovudin= ZDV
Stavudin=d4T
Zalcitabin= ddC

Nicht nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI)

Efavirenz=EFV
Nevirapin= NVP

Proteaseinhibitoren (PI)

Atazanavir= AZV
Darunavir= DRV
Lopinavir= LPV
Fosamprenavir= FPV
Saquinavir= SQV
Indinavir= IDV

Integrase-Inhibitoren (=INI)

Raltegravir= RAL
Elvitegravir= EVG

CCR5-Inhibitoren

Maraviroc= MVC

Cochrane Reviews

Mbuagbaw et al. (2009)	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Vergleich:</u> EFV+2 NRTIs vs. NVP+2 NRTIs</p> <p><u>Population:</u> Therapie naive Erwachsene und Kinder mit einer HIV Infektion</p> <p><u>Geplante Subgruppen Analyse:</u> Patienten mit Co- Hepatitis B Infektion; Patienten mit Co- Hepatitis C Infektion; Patienten mit begleitender Tuberkulose</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die geplanten Subgruppenanalysen wurden aufgrund unzureichend verfügbaren Daten nicht durchgeführt <p><u>Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> Anteil (%) der Patienten mit einer nicht feststellbaren Plasma HIV RNA Konzentration(Viruslast) über Zeit (virologischer Erfolg), Mortalität, Klinische Progression zu AIDS, schwere Nebenwirkungen, Therapieabbruchrate • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Veränderung der durchschnittlichen Anzahl an CD4 Zellen (immunologisches Ansprechen); Therapieversagen, Prävention der sexuellen Transmission von HIV, Resistenzentwicklung <p><u>Ergebnisse (basierend auf 7 Studien):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>EFV 600mg vs. NVP 200 mg 2x-täglich (plus NRTI Backbone):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich dem virologischen Erfolg, dem immunologischen Ansprechen, der Mortalität, Progression zu AIDS, Abbruchrate und schweren Nebenwirkungen bei teils moderater Heterogenität. ○ Eine Studie berichtete Daten zur Resistenzentwicklung und zeigte dabei eine niedrigere Resistenzrate unter einer EFV-basierten Therapie (RR=0.69; 95%KI: 0.48-0.99). • <u>EFV 600mg vs. NVP 400 mg 1x-täglich:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich des virologischen Erfolgs, dem immunologischen Ansprechen, Progression zu AIDS und schweren Nebenwirkungen bei teils moderater Heterogenität. ○ Es zeigte sich eine stat. signifikant geringere Mortalitätsrate unter EFV (RR=0.41; 95%KI: 0.18-0.94; p=0.01; basierend auf 3 Studien) bei einer gleichzeitig stat. signifikant höheren Abbruchrate im Vergleich zu einer NVP-basierten Therapie (RR=1.48; 95%KI: 1.15-1.90; p=0.002). <p><u>Kommentare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Große Unterschiede hinsichtlich der Nachbeobachtungsdauer, dem Studiensetting und dem NRTI Backbone (die NRTIs in den Studien waren: AZT, 3TC, d4T, ddI, DDI, ABC) • Ergebnisse dominiert durch die 2NN Studie (60% der randomisierten Patienten) • Keine Angaben zur sexuellen Transmission von HIV
Spaulding et al. (2009)	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Vergleich:</u> 3er Kombinationstherapie basierend auf entweder einem d4T Regimen oder einem AZT Regimen. Die Kombinationstherapien müssen mind. 2 NRTIs beinhalten (davon eins entweder d4T oder AZT) plus einem dritten NRTI, NNRTI oder PI.</p> <p><u>Population:</u> Therapie naive HIV Patienten die eine Initialtherapie benötigen</p> <p><u>Geplante Subgruppen Analyse:</u> Kinder zwischen 5 und 13 Jahre; Patienten mit Co- Hepatitis B Infektion; Patienten mit Co- Hepatitis C Infektion; Patienten mit begleitender Tuberkulose</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geplante Subgruppenanalysen wurden aufgrund unzureichend verfügbaren Daten nicht durchgeführt

	<p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> Mortalität, klinische Progression AIDS, schwere Nebenwirkungen, Virologisches Ansprechen, Adhärenz/Toleranz/Retention • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Immunologisches Ansprechen, Prävention einer sexuellen Transmission von HIV, Resistenzentwicklung <p><u>Ergebnisse (basierend auf 9 Studien mit N=2.159):</u> In den Studien wurden zwei Basis NRTI Backbones identifiziert die verglichen wurden: <u>AZT+3TC vs. d4T+3TC und AZT+3TC vs. d4T+ddl.</u></p> <p><u>Hauptergebnisse (gepoolt):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine stat. signifikanten Ergebnisse zwischen einer d4T basierten bzw. AZT basierten Therapie hinsichtlich der Endpunkte: Mortalität; klinische Progression; schwere Nebenwirkungen; virologisches Ansprechen; Adhärenz/Toleranz/Retention und immunologisches Ansprechen. • Nur eine Studie berichtete Daten zur Resistenzentwicklung (nicht signifikant) • Keine Angaben zu dem Risiko einer sexuellen Transmission von HIV. <p><u>Kommentare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hohe Komplexität durch die unterschiedlichen Kombinationen. Die Literatur zeigt jedoch eine einheitliche Richtung (Vergleichbarkeit). • Qualität der Studien als schlecht bzw. schlecht eingestuft (GRADE) • Offenes design in vielen Studien • Viele kleine Studien (nur eine mit >300 Patienten) • Große Unterschiede hinsichtlich der Nachbeobachtungszeit, des Studiensetting und dem NRTI Backbone • Das zweite NRTI in den Studien war entweder 3TC oder ddl • Das dritte AM in den Studien war: IDV,NVP, NFV, RTV, EFV
<p>Spaulding et al. (2009)</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Vergleich:</u> Vergleich der 3er Kombinationstherapien basierend auf entweder TDF Regimen oder AZT Regimen. Die Kombinationstherapien müssen mind. 2 NRTIs beinhalten (davon eins entweder TDF oder AZT) plus einem dritten NRTI oder NNRTI.</p> <p><u>Population:</u> Therapie naive HIV Patienten die eine Initialtherapie benötigen. <i>Hinweis: Patienten in den Studien waren mind. 18 Jahre alt</i></p> <p><u>Geplante Subgruppen Analysen:</u> Kinder zwischen 5 und 13 Jahre; Patienten mit begleitender Hepatitis B Infektion; Patienten mit begleitender Hepatitis C Infektion; Patienten mit begleitender Tuberkulose</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geplante Subgruppenanalysen wurden aufgrund unzureichend verfügbaren Daten nicht durchgeführt <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> Mortalität, Klinische Progression zu AIDS, schwere Nebenwirkungen, virologisches Ansprechen, Adhärenz/Toleranz/Retention • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Immunologisches Ansprechen, Prävention einer sexuellen Transmission von HIV, Resistenzentwicklung <p><u>Ergebnisse (basierend auf 2 Studien mit N= 586 Patienten):</u> <u>1.) DUFIN Studie:</u> AZT+3TC +NVP vs. TDF+3TC+NVP: kleine französische Studie. Anfänglich war es geplant 250 Patienten einzuschließen, jedoch wurde die Studie nach einer ungeplanten Zwischenanalyse gestoppt (N=71 Patienten). <u>2.) Studie 934:</u> AZT+3TC+EFV vs. TDF+FTC+EFV: Große, multizentrische, randomisierte, offene Studie in der EU und USA. Ergebnisse hier für den Zeitraum nach 48 Wochen (Vergleichbarkeit zur DUFIN Studie).</p>

	<p><u>Hauptergebnisse (gepoolt):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen einer Therapie die TDF bzw. AZT basiert ist hinsichtlich des virologischen Ansprechens und den schweren Nebenwirkungen. (<i>Hinweis: bei Betrachtung der Studien separat sind die Ergebnisse inkonsistent</i>) • Stat. signifikante Unterschiede hinsichtlich der Adhärenz (TDF: 228/292 [78%] vs. AZT: 197/294 [67%]; 1.17, 95% KI: 1.06-1.29) und dem immunologischen Ansprechen (WMD:32 Zellen/μL, 95%KI: 13.86-50.14) zum Vorteil einer TDF basierten Therapie, bei gleichzeitig höherer Resistenzentwicklung (TDF: 10/36 [27.85%] vs. AZT: 0/35 [0%]; 20.43, 95%KI: 1.24-335.9). <p><u>Kommentare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Ergebnisse zu den Endpunkten: Immunologischen Ansprechen und Resistenzentwicklung basieren nur auf einer kleinen Studie. • Keine Angaben zur Mortalität, der klinischen Progression oder der sexuellen Transmission von HIV • Stat. signifikante Heterogenität hinsichtlich des Endpunktes virologisches Ansprechen ($I^2=84\%$) • Offenes Studiendesign
<p>Siegfried et al. (2006)</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Vergleich:</u> d4T+3TC+NVP vs. Placebo oder eine andere antiretrovirale Therapie</p> <p><u>Population:</u> Erwachsene HIV Patienten und/oder AIDS, mit oder ohne einer vorherigen antiretroviralen Therapie <i>Hinweis: Erwachsene sind hier definiert als Patienten >13 Jahre (basierend auf der CDC Klassifikation; \emptyset-Alter 33-37 Jahre; naive Patienten)</i></p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte:</u> Mortalität (jede Ursache); Auftreten von einem neuen Ereignis, Anteil der Patienten die eine nicht feststellbare Viruslast erzielen und beibehalten (z.B. <50 k/mL) • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> CD4+ Zellen, HIV-RNA Level, Lebensqualität, Nebenwirkungen <p><u>Ergebnisse (basierend auf 2 Studien; Hauptergebnisse vor allem von der großen, qualitativ hochwertigen Studie von van Leth 2004):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich des Therapieversagens zwischen NVP und EFV, wenn diese in Kombination mit 3TC und d4T gegeben werden • Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen einer 1x täglichen oder 2x täglichen Gabe von NVP in Kombination mit 3TC und d4T. • Es zeigte sich, dass sowohl 1x tägliche Gabe als auch 2x tägliche Gabe von NVP in Kombination mit 3TC und d4T wirksamer ist, wenn verglichen wird gegenüber NVP+EFV in Kombination mit 3TC und d4T. • Das Toxizitätsrisiko unter NVP war höher im Vergleich zu EFV. <p><u>Kommentare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Studie von French 2002 ist eine offene und sehr kleine Studie (N=70), Hauptergebnisse daher vor allem basierend auf der großen Studie von Van Leth 2004 (N=1.216 Patienten, multizentrisch) • Metaanalyse nicht möglich • 60% der Patienten waren männlich • Bei der Studie von van Leth 2004 wurde die Randomisierung von drei auf vier Gruppen erweitert • Der primäre Endpunkt bei van Leth 2004 war ein Kombinationsendpunkt (Therapieversagen) bestehend aus: Viruslast, Krankheitsprogression und Therapiewechsel. • Keine der Studien berichtete Daten einer Resistenzentwicklung.

<p>Shey et al. (2009)</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs mit einer mind. 6 monatigen Nachbeobachtungszeit.</p> <p><u>Vergleich:</u> 3er Kombinationstherapie mit ABC+3TC+ZDV vs. eine Therapie basierend auf PIs oder NNRTIs</p> <p><u>Population:</u> Therapie naive HIV Patienten mit einem Alter >13 Jahre (Ø Alter: 34-38 Jahre)</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkte:</u> Suppression der virologischen Aktivität • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> CD4+ Zellen, schwere Nebenwirkungen, klinische Fettverteilungsstörung, Gesamtcholesterol, Triglyzerid-Werte, Therapie Adhärenz <p><u>Ergebnisse (basierend auf 3 Studien)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Studie verglich die 3er Kombinationstherapie ATV + ZDV + 3TC (Trizivir®) mit EFV + 1 oder 2 NRTIs; die zweite Studie verglich die 3er Kombinationstherapie mit Nelfinavir und die dritte Studie verglich die 3er Kombinationstherapie mit ATV + 2NRTIs • Allgemein zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Inzidenz dem virologischen Versagen. • Es bestand eine stat. signifikante Heterogenität zwischen den Ergebnissen der drei Studien ($p=0.009$, $I^2=79%$), mit einem stat. signifikant erhöhtem virologischen Versagen unter der 3er Kombinationstherapie wenn verglichen wird gegen EFV (N=1147; RR 1.93, 95% KI 1.46 - 2.55) jedoch kein stat. signifikanter Unterschied wenn verglichen wird gegen PIs. • Es wurden keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der CD4+ Zellen, den schweren Nebenwirkungen und hinsichtlich Überempfindlichkeitsreaktionen gefunden. • Nur die Studien mit PIs, berichteten Ergebnisse zu dem Lipidprofil. Dabei zeigte eine Studien, dass nach 96 Wochen der durchschnittliche Anstieg des Gesamtcholesterols stat. signifikant niedriger im Vergleich zu Nelfinavir, jedoch zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich der Triglyzerid Werte. Die zweite Studie zeigte ein vergleichbares Nüchtern-Lipidprofil zwischen der 3er Kombinationstherapie und ATV nach 48 Wochen. <p><u>Kommentare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kumar Studien waren viel kleiner als die Studie von Gulick • Es waren nicht alle Studien verblindet • Teils Heterogenität zwischen den Studien • Die Studie von Kumar vergleicht gegen Nelfinavir, welches heutzutage keine Bestandteil für die Initialtherapie darstellt • Heutzutage werden Ritonavir geboosterte PIs empfohlen, in allen Studien wurde jedoch kein Ritonavir gegeben. • Dominierend mehr Männer in den Studien
<p>Darbyshire et al. (2000)</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Vergleich:</u> AZT+ddl vs. AZT+ddC vs. AZT Monotherapie</p> <p><u>Population:</u> Erwachsene HIV Patienten in jedem Krankheitsstadium</p> <p><u>Endpunkte:</u> Mortalität und Krankheitsprogression (neues AIDS Ereignis oder frühzeitiger Tod)</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 6 Studien):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigten sich stat. signifikante Vorteile unter einer zusätzlichen Gabe von entweder ddl oder ddC zu AZT sowohl hinsichtlich der Krankheitsprogression (ddl: RR 0.74; 95% KI 0.67 - 0.82, $P<0.0001$; $I^2=47%$ / ddC: RR 0.86; 95% KI 0.78 - 0.94, $P=0.001$; $I^2=0%$),

	<p>als auch hinsichtlich der Mortalität (ddl: RR 0.72; 95% KI 0.64 - 0.82, P<0.0001; I²=53% /ddC: RR 0.87; 95% CI 0.77 - 0.98, P=0.02; I²=29%), wenn verglichen wird gegen eine AZT Monotherapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Anteil der Patienten die 3 Jahre überlebten lag bei AZT+ddl bei: 68%, bei AZT+ddC bei:63% und bei AZT bei:59%. Der Anteil Patienten die nach 3 Jahren überlebt haben und bei denen keine neuen AIDS Ereignisse auftraten lag bei 53% unter AZT+ddl, bei 49% unter AZT+ddC und bei 44% unter AZT Monotherapie. • 5 der 6 Studien die AZT+ddl vs. AZT+ddC verglichen, zeigten dass die Kombination aus AZT+ddl einen größeren Effekt auf die Krankheitsprogression (p=0.004) und Mortalität hatte (p=0.009). <p><i>Hinweis: Bei Patienten die vorher keine ART bekommen haben oder eine höhere Rate an CD4+ Zellen zu Beginn hatten, war der Therapieeffekt größer.</i></p> <p><u>Kommentare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sowohl Patienten mit und ohne vorheriger Therapie • Teils hohe Heterogenität zwischen den Studien
--	--

- **Cochrane Review von Li et al (2010): Monoclonal CCR5 antibody for treatment of people with HIV infection:** Dieser Cochrane Review wurde ausgeschlossen, da hier gegen Plazebo oder andere CCR5 Antikörper getestet wurde. Es wurden dabei keine Kombinationen untersucht. Die Evidenz in diesem Review ist sehr niedrig und berichtet zudem nicht zu allen Endpunkten Ergebnisse (Evidenz: basierend auf 2 kleinen und sehr kurzen (59 Tage) Studien ; davon eine Phase 1b Studie und eine Phase 2 Studie.

Systematische Reviews/HTAs

Bierman et al. (2009)	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach der Effektivität von einer Ritonavir geboosterten PI Monotherapie</p> <p><u>Vergleich:</u> Ritonavir geboosterte PI Monotherapie vs. HAART</p> <p><u>Endpunkte:</u> Therapieversagen, unterdrückte bzw. nicht unterdrückte HIV-RNA (Viruslast)</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 22 Studien):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Die Studien wurden nach dem Status der HIV-RNA Suppression zu Beginn der Monotherapie kategorisiert 395 von 582 (67.9%) Patienten zeigten dabei nicht feststellbare HIV-RNA am Ende der Nachbeobachtungsperiode. In den 6 identifizierten RCTs (alle mit LPV/r Monotherapie), zeigte sich ein stat. signifikant höheres Risiko hinsichtlich eines Therapieversagens unter der Monotherapie wenn verglichen wird mit Patienten unter einer HAART (121/364 (33.2%) vs. 64/280 (22.9%); OR: 1.48; 95% KI: 1.02–2.13, p=0.037). Wenn nur die Studien herangezogen wurden die Patienten einschlossen mit vollständig unterdrückender HAART, war die Differenz nicht mehr stat. signifikant. <p><i>Hinweis: LPV/r ist der am meisten untersuchte PI in Monotherapiestudien und der einzige PI bei denen Studien mit kontrolliertem Design vorliegen.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Hinsichtlich Patienten mit erfolgreich erneut unterdrückter HIV-RNA bei (wiederholter) Gabe von NRTIs (non-failures), war das Risiko auf ein Therapieversagen vergleichbar. <p><u>Kommentare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Sowohl kontrollierte als auch unkontrollierte Studien (teils retrospektiv) Sowohl Therapie naive als auch schon behandelte HIV Patienten (nur ein RCT mit Therapie naiven Patienten; Delfraissy et al.; hier auch Beleg der Unterlegenheit der Monotherapie gegenüber HAART) Insgesamt wurden nur 6 RCTs identifiziert
Chou et al. (2006)	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche</p> <p><u>Vergleich:</u> NNRT basierte vs. PI basierte HAART</p> <p><u>Population:</u> HIV Patienten mit eingeschränkter oder keiner vorherigen antiretroviralen Therapie</p> <p><u>Endpunkte:</u> virologische Suppression, Mortalität, Krankheitsprogression, Studienabbruch aufgrund von Nebenwirkungen</p> <p><u>Ergebnisse der direkten Metaanalyse (basierend auf 12 Studien; N=3337 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Allgemein:</u> 9 Studien untersuchten das NNRTI EFV und 3 Studien NVP. 6 unterschiedliche PIs wurden untersucht, darunter 3 Studien in denen der PI mit Ritonavir geboostert war. Es zeigte sich, dass eine NNRTI basierte Therapie stat. signifikant wirksamer ist hinsichtlich der virologischen Suppression wenn verglichen wird mit einer PI basierten Therapie, bei jedoch gleichzeitig moderater Heterogenität (OR 1.60, 95% KI 1.31–1.96; I²=38,9%). Die Unterschiede waren dabei kleiner unter qualitativ hochwertigeren Studien, (jedoch bei selber Effektrichtung; Vorteil NNRTI basierte HAART). <p><i>Hinweis: Die Ergebnisse zeigten einen vergleichbaren Effekt bei teils moderater Heterogenität (Vorteil für eine NNRTI basierte HAART) wenn Subgruppenanalysen betrachtet werden wie z.B.: Studien in denen in beiden Gruppen derselbe NRTI Backbone gewählt wurde; Studien die nach NNRTIs oder PIs stratifizierten; Studien mit der NRTI Kombination aus ZDV+3TC.</i></p>

	<p><i>Wenn die NRTI Kombination aus d4T+ddl untersucht wurde, zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Krankheitsprogression oder der Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen bei jedoch stat. signifikanter Heterogenität. • Kumulative ORs zeigten, dass die NNRTI basierte Therapie konsistent wirksamer ist hinsichtlich der virologischen Suppression, wenn zusätzlich neue Daten hinzugefügt wurden. Die kumulativen ORs für Mortalität oder neuen AIDS Ereignissen favorisierten der NNRTI basierten Therapie, erreichten aber keine stat. Signifikanz. <p><u>Kommentare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 9 Studien untersuchten Patienten die therapienaiv waren. • Nur 5 Studien hatten eine Dauer > 1 Jahr; nur eine Studien eine Dauer >3 Jahre • 5 Studien waren nur als Abstract verfügbar • Es wurden aggregierte Daten genutzt • Nur drei Studien beschrieben die Randomisierung und die verdeckte Zuteilungsmethoden zufriedenstellend • Nur drei Studien untersuchten Ritonavir geboosterte PIs (Empfehlungen der aktuellen LL) • Ergebnisse übertragbar für Studien zwischen 1999-2005; (Effekte neuerer Studien?!) • In den Studien wurden mit älteren PIs durchgeführt; (Effekt neuerer PIs?!) • Allgemein niedrige Anzahl an Ereignissen (Power?) • Es wurde auch eine indirekte Metaanalyse durchgeführt ('adjusted indirect comparison'), die jedoch gegensätzliche Ergebnisse zeigte (Vorteil für die PI basierte HAART). Aussagekraft fragwürdig aufgrund u.a.: Heterogenität in den PI Studien, Hälfte von den Studien untersuchte PIs die nicht länger in den LL empfohlen werden, keine PIs untersucht die Ritonavir geboostert waren.
<p>Chowers et al. (2010)</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCT mit einer Dauer von mind. 48 Wochen</p> <p><u>Population:</u> Therapie naive HIV Patienten</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Patienten mit feststellbarem HIV RNA Level (virologisches Versagen) • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progression zu AIDS, Gesamtmortalität nach 48 Wochen und am Ende der follow-up Periode, Anzahl Patienten mit Studienabbruch aufgrund jeder Ursache, Anzahl Patienten mit Studienabbruch aufgrund von Nebenwirkungen <p><u>Ergebnisse (basierend auf 22 Studien; N=8.181 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>ddl+3TC/FTC vs. ZDV+3TC; d4T+ddl; TDF+3TC; ddl+ABC (basierend auf 4 Studien mit N=1.216):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ ddl+3TC/FTC zeigte eine stat. signifikante Überlegenheit im Vergleich zu den anderen Kombinationen hinsichtlich des virologischen Versagens (OR: 0.53; 95%KI: 0.41-0.68). ○ Nur zwei Studien berichteten Ergebnisse zu einer Viruslast >400 k/mL; auch hier zeigte sich eine Überlegenheit von ddl+3TC/FTC (OR: 0.54; 95%KI: 0.4-0.73). ○ ddl+3TC/FTC wurde besser vertragen, es brachen weniger Patienten die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab (OR: 0.53; 95%KI: 0.36-0.76). ○ Allgemeine Therapieabbrüche aufgrund jeglicher Ursache war stat. signifikant seltener unter ddl+3TC/FTC im Vergleich zu den anderen Komparatoren (OR: 0.59; 95%KI: 0.45-0.77).

	<ul style="list-style-type: none"> • <u>TDF+FTC/3TC vs. ZDV+3TC; d4T+ 3TC; ABC+ 3TC; ddl+3TC; ddl+ ABC (basierend auf 5 Studien mit N=2.803):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ TDF+FTC/3TC war nicht stat. signifikant den anderen Komparatoren überlegen hinsichtlich jedem untersuchten Endpunkt nach 48 Wochen. Es konnte keine Metaanalyse aufgrund der Heterogenität zwischen den Studien durchgeführt werden. ○ Zwei Studien folgten die Patienten 144 Wochen und zeigten eine stat. signifikante Überlegenheit von TDF+FTC/3TC hinsichtlich der viralen Suppression <50c/mL (OR: 0.66; 95%KI: 0.58-0.96) und <400c/mL (OR: 0.66; 95%KI: 0.51-0.86) gegenüber den Komparatoren ZDV+3TC und d4T+3TC. ○ TDF+FTC/3TC wurde besser vertragen, es traten stat. signifikant weniger (ca. 50%ige Reduktion) Studienabbrüche aufgrund jeglicher Ursache auf (OR: 0.48; 95%KI: 0.32-0.74). • <u>ABC+3TC vs. TDF+FTC; ZDV+3TC; d4T+ 3TC; d4T+ddl (basierend auf 5 Studien mit N=2558):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Kein stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich des virologischen Versagens. ○ Es zeigten sich jedoch stat. signifikant mehr AIDS assoziierte Ereignisse unter ABC+3TC (OR: 3.22; 95%KI: 1.24-8.4). ○ Unter ABC+3TC traten stat. signifikant weniger Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen (=R: 0.6; 95%KI: 0.43-0.86). • <u>ZDV+3TC vs. d4T+ 3TC; d4T+ddl; ddl+3TC; ABC+ 3TC; ZDV+3TC+ ABC; TDF+FTC (basierend auf 15 Studien mit N=4753):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ist die am meisten untersuchte Kombination. Trotz der vielen Studien zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied dieser Kombination gegenüber den anderen Komparatoren in allen Endpunkten. • <u>d4T+3TC vs. ZDV+3TC; d4T+ddl; TDF+3TC; ABC+ 3TC (basierend auf 7 Studien mit N=1.401):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich Suppression der Viruslast, bei gleichzeitig stat. signifikant vermehrtem Auftreten von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen unter Stavudin+3TC (OR: 1.4; 95%KI: 1.01-1.95). ○ Es zeigte sich ein stat. signifikant reduzierte Progression zu AIDS unter Stavudin+3TC (OR: 0.52; 95%KI: 0.27-0.97). • <u>D4T+ddl vs. ZDV+3TC; d4T+3TC;ddl+FTC; ABC+3TC (basierend auf 9 Studien mit N=2.811):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Es zeigte sich eine stat. signifikante Unterlegenheit der d4T+ddl Kombination hinsichtlich der Studienabbrüchen aufgrund Nebenwirkungen, wenn verglichen wird mit den anderen Komparatoren (OR: 1.83; 95%KI: 1.39-2.41). Es konnte keine Metaanalyse aufgrund der vorliegenden Heterogenität durchgeführt werden. <p><u>Kommentare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine individuellen Patientendaten • Klinische Ereignis waren allgemein selten in den Studien (Power?!) • Informationen zu Langzeiteffekten (144 Wochen) waren nur eingeschränkt vorhanden (Diskrepanz zwischen den Ergebnissen nach 44 Wochen und nach 144 Wochen)
<p>Hill & Sawyer (2009)</p>	<p>Metanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis 2008.</p> <p><u>Vergleich:</u> verschiedene Ritonavir geboosterte PIs bei entweder einer TDF/FTC oder ABC/3TC basierten Kombinationstherapie</p> <p><u>Population:</u> Therapie naive HIV Patienten (Alter: >60 Jahre)</p> <p><u>Endpunkte:</u> HIV-RNA Respons</p>

	<p><u>Ergebnisse (basierend auf 12 Studien mit N=5186 Patienten):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemein zeigte sich eine stat. signifikant höhere HIV RNA Suppressionsrate bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast von <100.000 k/mL (77.2%) gegenüber >100.000 k/mL (70.9%; p=0.0005). • Es zeigte sich, dass die Ritonavir geboosterten PIs: LPV, ATV und FPV eine stat. signifikant geringere HIV-RNA Respons aufwiesen, wenn sie mit ABC/3TC (68.8%) im Vergleich zu TDF/FTC (76.1%; p=0.0015) kombiniert wurden. Es zeigte sich dabei zudem eine stat. Signifikanz zum Vorteil der Kombination mit TDF/FTC bei Patienten <100.000 k/mL (70.1% vs. 80.6%; p=0.0161) und ein starker Trend bei Patienten >100.000 k/mL (67.5% vs. 71.5%; p=0.0523). <p><u>Kommentare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Einige NRTI/PI Kombinationen wiesen eine kleine Populationsgröße auf • Unterschiede in Ausgangscharakteristika
<p>Bartlett et al. (2007)</p>	<p>Metanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p><u>Vergleich:</u> Unterschiedliche 2er NRTI Kombinationstherapien plus EFV</p> <p><u>Population:</u> Therapie naive HIV Patienten</p> <p><u>Endpunkte :</u> Responsrate, Studienabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen oder anderen Ursachen, CD4+ Zellen</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 7 Studien; es wurden keine stat. Tests durchgeführt; basierend auf der 'time to loss of virologic response (TLOVR)' Methode):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Allgemein:</u> Es wurden sieben verschiedene NRTIs in den Studien untersucht: TDF, FTC, 3TC, d4T, ddI, AZT, und ABC. Die NRTI Kombinationen waren: TDF/FTC, TDF/3TC, d4T/3TC, ddI/FTC, AZT/3TC und ABC/3TC. <p><i>Hinweis: Die größte Anzahl an Studien und Patienten lag für die Kombinationen AZT/3TC (4 Studien; N=1583) und ABC/3TC (2 Studien; N=1094) vor; es existierte nur eine Studie mit wenig Patienten für die anderen NRTI Kombinationen.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es zeigten sich Vorteile unter den Kombinationen: TDF/FTC, TDF/3TC, d4T/3TC, ddI/FTC (plus jeweils EFV) hinsichtlich der HIV-RNA Responsraten, wenn verglichen wird mit den Kombinationen basierend aus AZT/3TC und ABC/3TC. • Die Kombinationen AZT/3TC und ABC/3TC zeigten zudem höhere Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen bzw. anderen Ursachen. • Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei dem Anteil an Patienten mit einem Plasma HIV-RNA von <50 k/mL und <400 k/mL nach 48 Wochen. • Es zeigten sich Anstiege der CD4+ Zellen wenn der Ausgangswert mit dem Wert nach 48 Wochen verglichen wurde. <p><u>Kommentare:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine statistische Analyse durchgeführt • Teilweise nur eine Studie für einige Kombinationen verfügbar • Aufgrund der hier gewählten TLOVR Methode wurden RCTs nicht eingeschlossen, die diese Methode nicht gewählt hatten. • Die meisten Patienten waren männlich (74-86%)

<p>Correll et al. (2008)</p>	<p>Metanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche bis 2007</p> <p><u>Population:</u> HIV Patienten, sowohl Therapie naive als auch behandelte Patienten</p> <p><u>Ziel:</u> Evidenz zu den neuen INIs: RAL und EVG</p> <p><u>Ergebnisse (Therapie naive Patienten):</u> RAL (Status: vorläufige Ergebnisse):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine laufende Studie in denen die Patienten entweder zu EFV oder RAL randomisiert wurden. Alle Patienten erhielten als „Basis“ eine Kombination aus 3TC+TDF. Es wurden 198 Patienten eingeschlossen. • Nach 24 Wochen erreichten 85-95% der Patienten in der RAL Gruppe (jede Dosierung) ein HIV-RNA Level <50 k/mL. Ein ähnliches Ergebnis wurde bei 92% der Patienten in der EFV Gruppe (p=NS) erzielt. • Ein größerer Anteil an Patienten in der RAL Gruppe erzielte ein HIV-RNA Level <50 k/mL nach 4 und 8 Wochen (p<0.001). • Der durchschnittliche CD4+ Zellen Anstieg nach 24 Wochen lag in der RAL Gruppe höher im Vergleich zu EFV (139-175 vs. 112 Zellen/mm³; p=NS). <i>Hinweis: Dies ist die erste Studie zu RAL bei therapienaiven Patienten.</i> <p>Elvitegravir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EVG wurde bei Therapie naiven Patienten nicht einschlägig untersucht. Klinische Daten sind sehr eingeschränkt (eine 10 Tage, Dosisfindungsstudie in denen auch Therapie erfahrende Patienten eingeschlossen wurden). • Zu diesem Zeitpunkt laufen keine Phase III Studien die EVG bei Therapie naiven Patienten untersuchen. Aufgrund des Fehlens von klinischen Daten, kann EVG momentan nicht als Therapie für Therapie naive Patienten empfohlen werden (Fazit der Autoren).
<p>Talbot (2008)</p>	<p>Systematischer Review unter anderem nach RCTs und Beobachtungsstudien zu der Effektivität von unterschiedlichen antiretroviralen Therapien (Einteilung nach GRADE)</p> <p><u>Endpunkte:</u> Krankheitsprogressionsmarker; Progression zu AIDS oder Mortalität, Lebensqualität</p> <p><u>Ergebnisse (zur antiretroviralen Therapie):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Geboosterte PI 3er Kombinationstherapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Krankheitsprogressionsmarker: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Vgl. gegen Standard PI 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert; basierend auf 3 RCTs):</u> Vorteil hinsichtlich der Reduktion der Viruslast nach 24-48 Wochen unter der geboosterten 3er Kombinationstherapie (low quality of evidence) ▪ <u>Vgl. gegen NNRTI basierte 3er Kombinationstherapie (basierend auf einem systematischen Review):</u> Vorteil hinsichtlich der virologischen Suppression unter einer Therapie basiert mit EFV oder NVP (low quality of evidence). ○ Progression zu AIDS oder Mortalität: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Vgl. gegen Standard PI 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert):</u> Kein Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der reduzierten Progression zu einem AIDS assoziiertem Ereignis oder Tod nach 72 Wochen (moderate quality of evidence). <i>Hinweis: Es wurden keine klinisch relevanten Ergebnisse zu der geboosterten PI basierten 3er Kombinationstherapien im Vergleich zu NRTI basierten 3er Kombinationstherapien oder NNRTI 3er Kombinationstherapien gefunden. PI basierte Therapien waren mit einem erhöhten Gesamtcholesterol, Triglyzerid und LDL Werten assoziiert. Manche NRTIs (vor allem d4T) scheinen mit einer Lipodystrophie Entwicklung assoziiert zu sein.</i>

- **NNRTI 3er Kombinationstherapie:**
 - **Krankheitsprogressionsmarker:**
 - Vgl. gegen Standard PI 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert, basierend auf einem systematischen Review): Eine NNRTI basierte Therapie ist wirksamer hinsichtlich des Erreichens und Beibehaltung einer viralen Suppression nach 6 Monaten (very low quality evidence).
 - Vgl. gegen geboosterte PI basierte Therapien (basierend auf 3 RTCs): Eine Kombinationstherapie mit EFV oder NVP ist wirksamer hinsichtlich der viralen Suppression (low quality evidence).
 - Vgl. gegen NRTI Therapien (basierend auf einem RCT, die vorzeitig gestoppt wurde): Eine NNRTI basierte Therapie ist wirksamer hinsichtlich einer Reduktion des virologischen Versagens nach 32 Wochen (low quality evidence).
 - **Progression zu AIDS oder Mortalität:**
 - Vgl. gegen Standard PI 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert): Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich einer reduzierten Krankheitsprogression oder Mortalität (moderate quality evidence).
 - **Lebensqualität:**
 - Vgl. gegen Standard 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert): Eine NNRTI basierte Therapie ist wirksamer hinsichtlich einer Verbesserung der Lebensqualität (basierend auf McGill Quality of Life Scores) (low quality evidence).
- **NRTI basierte 3er Kombinationstherapien:**
 - **Krankheitsprogressionsparameter:**
 - Vgl. gegen Standard PI 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert; basierend auf einem RCT): Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich einer Verbesserung der CD4+ Zellen und der virologischen Suppression nach 48 Wochen (low-quality evidence).
 - Vgl. gegen NNRTI Therapien (basierend auf einem RCT, die vorzeitig gestoppt wurde): NRTI basierte Therapien sind weniger wirksam hinsichtlich einer Reduktion des virologischen Versagens nach 32 Wochen (low quality evidence). *Hinweis: Es wurden keine klinisch relevanten Ergebnisse zu NRTI basierten 3er Kombinationstherapien gegenüber geboosterten PI Therapien gefunden.*
- **Standard PI 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert):**
 - **Krankheitsprogressionsparameter:**
 - Vgl. gegen geboosterte PI Therapien (basierend auf 3 RCTs): Standard PI 3er Kombinationstherapien sind weniger wirksam hinsichtlich einer Reduktion der Viruslast nach 24-28 Wochen (low quality evidence).
 - Vgl. gegen NNRTI Therapien (basierend auf einem systematischen Review): Standard PI 3er Kombinationstherapien sind weniger wirksam hinsichtlich der virologischen Suppression (very low quality evidence).
 - Vgl. gegen NRTI basierte Therapien (basierend auf einem RCT): Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich einer Verbesserung der CD4+ Zellen und der virologischen Suppression nach 48 Wochen (low quality evidence).
 - **Progression zu AIDS und Mortalität:**
 - Vgl. gegen geboosterte PI Therapien (basierend auf 3 RCTs): Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich einer reduzierten Progression zu einem AIDS assoziiertem Ereignis oder Mortalität (moderate quality evidence).
 - Vgl. gegen NNRTI Therapien (basierend auf einem systematischen Review): Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich einer Reduktion der Mortalität oder Krankheitsprogression (moderate quality evidence).
 - **Lebensqualität:**
 - Vgl. gegen NNRTI Therapien: Standard PI 3er Kombinationstherapien sind weniger effektiv hinsichtlich einer Verbesserung der Lebensqualität (basierend auf McGill Quality of Life Scores) (low quality evidence).

Leitlinien

Deutsch-Österreichische Leitlinie (Stand März 2010)¹

Siehe auch:
AWMF (2009): Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion (marginale Abweichungen aufgrund älterer Version)

Therapieziele: Unterdrückung von infektionsbedingten Symptomen; Verminderung der Krankheitsprogression, Rekonstitution der zellulären Immunität; Reduktion der chronischen Immunaktivierung (Entzündungsprozesse).

Initialtherapie der HIV-Infektion:

- Zur Initialtherapie stehen: Nukleosid-/Nukleotidanaloga, nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Proteaseinhibitoren und ein Integraseinhibitor zur Verfügung.
- Aufgrund prospektiver randomisierter Studien, ihrer vergleichbaren antiviralen Wirksamkeit sowie ihres günstigen Nebenwirkungsprofils sollten Emtricitabin oder Lamivudin Bestandteil jeder Primärkombination sein. Abacavir, Tenofovir und Zidovudin sind in Fixkombinationen mit Lamivudin bzw. Emtricitabin erhältlich.
- Nahezu alle PI sind in Kombination mit niedrig dosiertem (1-2 x 100mg/d) Ritonavir (r) stärker wirksam („Ritonavir-Boosting“, „PI/r“) und deshalb in dieser Kombination unbedingt zu bevorzugen.
- Kombinationen aus 2 NRTI mit einem NNRTI (*Vorteile: sehr gute Wirksamkeit, die einfache Applikation und ein niedrigeres Risiko kardiovaskulärer Komplikationen*), einem PI/r (*Vorteil: geringere Resistenzentwicklung bei nur wenig geringerer Wirksamkeit*) oder Raltegravir (INI) (*Raltegravir als erster verfügbarer INI erscheint Efavirenz mindestens gleichwertig, wobei Langzeiterfahrungen über mehr als drei Jahre noch fehlen*) haben sich als sehr wirksam, sicher und gut verträglich erwiesen.
- Eine Kombination von drei NRTI ist den anderen Optionen unterlegen.
- Eine Monotherapie mit NRTI oder NNRTI (EII) ist wegen kurzer Wirksamkeit und rascher Resistenzentwicklung kontraindiziert. Gleiches gilt für Zweifach-NRTI-Kombinationen (EII).

Hinweis: Diese Empfehlungen zielen auf die Auswahl der Substanzen für den Therapiebeginn. Im Gegensatz zur Situation in Zulassungsstudien ist im Rahmen der Routinebehandlung zur Sicherung des Behandlungserfolges häufig ein Substanzwechsel notwendig. Dieser zielt auf eine Verbesserung der individuellen Verträglichkeit und die Anpassung der Therapie an die Lebenssituation der Patienten sowie an Medikamenten-Wechselwirkungen oder Begleitrisiken. Als Folge kann sich die Notwendigkeit ergeben, die Therapie mit einer hier nicht vorrangig empfohlenen Kombination fortzuführen. Dieses Vorgehen entspricht dem Stande der Erkenntnis und ist therapeutischer Standard.

1. Nukleosid-/Nukleotidanaloga bzw. Kombinationen

- **(bevorzugte)Empfohlene Kombinationen:** Es werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen. Wo nötig, können Einzelsubstanzen verordnet werden.
 - **Tenofovir/Emtricitabin (TDF/FTC)** (Empfehlungsgrad: AII)
 - **Abacavir/Lamivudin (ABC/3TC)** (Empfehlungsgrad: AII): Die Einstufung der Kombination ABC/3TC als „empfohlen“ erfolgt unter der Voraussetzung des Einsatzes ausschließlich bei HLA-B5701-negativen Patienten. Eine etwas niedrigere antivirale Wirksamkeit als TDF/FTC muss therapeutisch berücksichtigt werden.
- **Alternative Kombinationen von Nukleosidanaloga:**
 - **Tenofovir/Lamivudin, TDF/3TC (Empfehlungsgrad: AII):** Tenofovir kann bei Emtricitabin-Intoleranz auch mit Lamivudin kombiniert werden. Dabei kann von sehr guter Wirksamkeit und Verträglichkeit ausgegangen werden. Es existiert keine Fixkombination. Die Kombination wird ebenfalls empfohlen.
 - **Zidovudin/Lamivudin: ZDV/3TC (Empfehlungsgrad: AI):** Nur als Alternative anzusehen.
 - **Didanosin/Lamivudin bzw. Emtricitabin (Empfehlungsgrad: CII):** Diese Kombinationen kommen in Einzelfällen für die Erstlinientherapie als wirksame, relativ gut verträgliche und einfach einzunehmende Alternative in Betracht.
 - **Stavudin/Lamivudin bzw. Emtricitabin (CII):** Kombinationen mit Stavudin werden **nicht empfohlen** und sollten nur in begründeten Einzelfällen angewendet werden.

- **Ungünstige und zu vermeidende Kombinationen von NRTI:**

- **Lamivudin + Emtricitabin** (Empfehlungsgrad: EIII)
- **Zidovudin + Stavudin** (Empfehlungsgrad: EII)
- **Didanosin + Stavudin** (Empfehlungsgrad: EII)
- **Tenofovir + Didanosin** (Empfehlungsgrad: DII)
- **Tenofovir + Abacavir** (Empfehlungsgrad: DIII)

2. **Nicht nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI):**

- **Empfohlene Therapien:**

- **Efavirenz (EFV; Empfehlungsgrad: AII):** Efavirenz wird in Kombination mit TDF/FTC empfohlen (Kein Einsatz bei Schwangerschaft und bei Frauen mit Schwangerschaftswunsch)
- **Nevirapin (NVP; Empfehlungsgrad: AII):** Nevirapin wird in Kombination mit 2 NRTI mit den obengenannten Einschränkungen ebenfalls empfohlen (Einsatz mit Vorsicht bei bestehender Lebererkrankung, Männern mit mehr als 400 CD4+ T-Zellen/µl bzw. bei Frauen mit mehr als 250 CD4+ T-Zellen/µl.)

3. **Proteaseinhibitoren (PI)²**

- **Empfohlene PI:**

- **Atazanavir/r: AZV/r** (Empfehlungsgrad: AII)
- **Darunavir/r: DRV/r** (Empfehlungsgrad: AII)
- **Lopinavir/r : LPV/r** (Empfehlungsgrad: AII):

Hinweis: Lopinavir ist der derzeit am besten untersuchte PI. Vor allem wegen der Langzeiterfahrungen wird LPV/r empfohlen (Einschränkungen: gastrointestinale (Übelkeit, Diarrhoe, Flatulenz) und metabolische (Anstieg der Serumlipide) NW; Erhöhung des kardiovaskulären Risikos.)

- **Fosamprenavir/r : FPV/r** (Empfehlungsgrad: AII)

- **Alternative PI:**

- **Saquinavir/r: SQV/r** (Empfehlungsgrad: BII)

- **Nicht empfohlene PI:**

- **Indinavir/r: IDV, IDV/r** (Empfehlungsgrad: CII)
- **Nelfinavir** (Empfehlungsgrad: DII)

- **Ausdrücklich nicht empfohlene PI:**

- **Ritonavir in therapeutischer Dosierung** (Empfehlungsgrad: DII)
- **Saquinavir ohne Ritonavir-Boosterung** (Empfehlungsgrad: EII)
- **Tipranavir/r** (Empfehlungsgrad EII, spezielle Indikation)

Hinweis: Die Monotherapie mit einem geboosterten Proteaseinhibitor zeigt eine geringere Wirksamkeit insbesondere bei unvorbehandelten Patienten und wird daher nicht empfohlen, kann aber als Strategie im Rahmen einer Erhaltungstherapie mit der Option einer Reintensivierung mit zwei Nukleosidanaloga in Einzelfällen vertretbar sein (CII).

4. **Integrase-Inhibitoren: Raltegravir (INI)**

- **Raltegravir, RGV** (Empfehlungsgrad: BII): Empfohlen

5. **CCR5-Inhibitoren: Maraviroc (DII)**

- **Maraviroc (MVC)** (Empfehlungsgrad: CII): Nicht empfohlen

6. **Alternative Kombinationen**

- **Zidovudin/Lamivudin/Abacavir** (Empfehlungsgrad: CII): Nicht empfohlen

	<p>Tabelle: Bevorzugte Therapien:</p>			
<p>Kombinationspartner 1</p> <p>Nukleosid-/Nukleotidkombinationen Empfohlen - Tenofovir/Emtricitabin All - Abacavir /Lamivudin All1</p>	+	<p>Kombinationspartner 2</p> <p>1. NNRTI Empfohlen - Efavirenz All - Nevirapin All</p> <p>2. PI Empfohlen - Atazanavir/r All - Darunavir/r All - Lopinavir/r All - Fosamprenavir/r All Alternative - Saquinavir/r BII</p> <p>3. INI Empfohlen - Raltegravir All</p>		
<p>Zu den aufgrund ungünstiger Interaktionen zu vermeidenden Kombinationen zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NRTIs + PIs: TDF mit ungeboostertem ATV • NNRTIs + PIs: EFV/NVP mit ungeboostertem ATV; EFV/NVP + LPV/r; ETR +TPV/r • Doppel PI: TPV+PI (FPV, LPV, SQV, ATV); LPV/r+FPV; ODV+ATV; DRV/r+SQV 1000 mg BID; DRV+LPV/r 				
<p>European AIDS Clinical Society (EACS; Clumeck et al. (2011); Stand April 2011)</p>	<p>Select 1 drug in Column A and 1 NRTI combination in Column B*</p>	<p>A</p>	<p>B</p>	<p>Remarks</p>
	<p>Recommended</p>	<p>NNRTI • EFV¹ • NVP² or ritonavir boosterd PI • ATV/r³ • DRV/r³ • LPV/r⁴ • SQV/r • RAL⁵</p>	<ul style="list-style-type: none"> • TDF/FTC • ABC/3TC⁶⁻⁷ 	<ul style="list-style-type: none"> • TDF/FTC co-formulated • ABC/3TC co-formulated • EFV/TDF/FTC co-formulated • ATV/r: 300/100 mg qd • DRV/r: 800/100 mg qd • LPV/r: 400/100 mg bid or 800/200 mg qd • SQV/r: start with 500/100 mg then increase to 1,000/100 mg bid after one week • RAL: 400 mg bid
	<p>Alternative</p>	<ul style="list-style-type: none"> • SQV/r • FPV/r 	<ul style="list-style-type: none"> • ZDV/3TC⁵ • ddi/3TC or FTC⁸ 	<ol style="list-style-type: none"> 1. SQV/r: start with 500/100 mg then change to 2,000/100 mg qd after one week 2. FPV/r: 700/100 mg bid or 1400/200 mg qd 3. ZDV/3TC co-formulated
<p>* Generic HIV drugs are becoming more available and can be used as long as they replace the same drug but do not break recommended fixed dose combinations</p> <p>1 EFV: not recommended in pregnant women or women with no reliable and/or consistent contraception; not active on HIV-2 and HIV-1 group O.</p> <p>2 NVP: Use with extreme caution in women with CD4 > 250 and men with CD4 > 400/μL and only if benefits outweigh the risk; not active on HIV-2 and HIV-1 group O.</p> <p>3 Castle study (LPV/r vs. ATV/r) has shown better tolerability of ATV/r and Artemis study (LPV/r vs. DRV/r) better efficacy and greater tolerability of DRV/r.</p> <p>4 ACTG 5142, randomised study showed lower virological efficacy of LPV/r vs. EFV while no PI mutations were seen in the LPV/r plus two nucleoside failures. However, PI mutations were seen on LPV/r + EFV.</p>				

	<p>5 Raltegravir is indicated in combination with TDF/FTC for the treatment HIV-1 infection in adult patients.</p> <p>6 ABC + NVP contra-indicated if HLA B*5701 positive. Even if HLA B*5701 negative, counseling on HSR risk still mandatory.</p> <p>7 Abacavir should be used with caution in patients with a high cardiovascular risk and/or patients with a viral load higher than 100,000 copies/ml.</p> <p>8 Only if unavailable or intolerant to other recommended NRTIs.</p>
<p>WHO (2006): Antiretroviral therapy for HIV Infection in adults and adolescents</p> <p>WHO (2010) (Re- vision)</p>	<p>WHO 2006:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GDG continues to recommend that the first-line regimen for adults and adolescents contain two NRTIs plus one NNRTI (Empfehlungsgrad: A-I). • The thiacytadine analogues (3TC or FTC) are pivotal to first-line regimens, 3TC or FTC should be used with a companion nucleoside or nucleotide analogue, the choices here being AZT, TDF, ABC or d4T. • The preferred NRTI backbone is composed of AZT or TDF combined with either 3TC or FTC (Empfehlungsgrad A-I). Didanosine (ddl) is an adenosine analogue NRTI recommended to be reserved for second-line regimens. Finally an NNRTI, either EFV or NVP, should be added (Empfehlungsgrad A-I). • A triple NRTI regimen should be considered as an alternative for first-line ART in situations where NNRTI options provide additional complications and to preserve the PI class for second-line treatment (Empfehlungsgrad C-I). • Recommended triple NRTI combinations are zidovudine+lamivudine+abacavir (Empfehlungsgrad A-I) and zidovudine+lamivudine+tenofovir (Empfehlungsgrad A-II). <p><u>Combination to be avoided or used with caution:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Monotherapy or dual therapy should not be used to treat chronic HIV infection. • Certain dual NRTI backbone combinations should not be used within three-drug therapy. These are d4T+AZT, d4T+ddl and 3TC+FTC • The combinations of TDF+3TC+ABC and TDF+3TC+ddl....are associated with high incidences of early virological failure. • The combinations of TDF+ddl+any NNRTI are also associated with high rates of early virological failure. However ddl should be reserved for second-line treatment, in which situation it is possible to consider TDF+ddl with boosted PIs, provided that caution and close monitoring are practised, until more data become available (Empfehlungsstufe B-IV). <hr/> <p>WHO 2010: Recommendation: Start one of the following regimes in ART-naïve individuals eligible for treatment.</p> <ul style="list-style-type: none"> • AZT+3TC+EFV • AZT+3TC+NVP • TDF+3TC (or FTC)+EFV • TDF+3TC or (FTC)+NVP <p>(Strong recommendation, moderate quality of evidence)</p>
<p>Gazzard (2006) (British HIV Asso- ciation Guide- lines)</p>	<p>In General: HAART regimens always need to be individualized for the patient in order to achieve the maximum potency, durability, adherence and tolerability and to avoid long-term toxicities and any likely drug interactions.</p> <p>Recommendations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efavirenz should be considered first line in all patients (level Ib). • Boosted PIs should ordinarily be reserved for specific groups of patients, such as those with primary NRTI and/or NNRTI resistance, women who wish to become pregnant, and some patients with psychiatric problems (level IV). • Nevirapine should ordinarily be reserved for women wishing to become pregnant and those patients with mental health problems but should only be used within set CD4 cell count criteria (level Ib).

- Truvada or Kivexa should be the first choice for nucleoside backbone to be used with efavirenz (level Ib). However, Kivexa should be reserved for patients who are HLA-B*5701 negative and used with caution in those with viral loads over 100 000 copies/mL or where there is significant risk for CVD (level IV).
- Combivir remains the coformulation of choice in patients using ART to prevent mother-to-child transmission (level Ib).

Regimen	A	B	C
Preferred	Efavirenz*	Tenofovir*, ^w Abacavir [§]	Lamivudine, [§] Emtricitabine*, ^w
Alternative	Lopinavir/r Fosamprenavir/r Atazanavir/r	Didanosine Zidovudine ^z	
<i>Specific groups</i>	Nevirapine ^k Atazanavir**		

Choose one drug from columns A, B and C.

Licensing is based on European Medicines Agency (EMA).

* Coformulated as Atripla (licensed for virologically suppressed patients only).

w Coformulated as Truvada.

z Coformulated as Combivir.

§ Coformulated as Kivexa.

k Only when CD4 >250 cells/mL in female patients and >400 cells/mL in male patients.

**Where there are established cardiovascular disease risk factors and a PI is required.

DHHS (2011)

Preferred Regimens (Regimens with optimal and durable efficacy, favorable tolerability and toxicity profile, and ease of use).

1. **NNRTI-Based Regimen**

- EFV/TDF/FTC³ (AI)

2. **PI-Based Regimens (in alphabetical order)**

- ATV/r + TDF/FTC³ (AI)
- DRV/r (once daily) + TDF/FTC³ (AI)

3. **INSTI-Based Regimen**

- RAL + TDF/FTC (AI)

Hinweise: EFV should not be used during the first trimester of pregnancy or in women trying to conceive or not using effective and consistent contraception. ATV/r should not be used in patients who require >20 mg omeprazole equivalent per day.

Alternative Regimens

(Regimens that are effective and tolerable but have potential disadvantages compared with preferred regimens. An alternative regimen may be the preferred regimen for some patients.)

1. **NNRTI-Based Regimens (in alphabetical order)**

- EFV + (ABC or ZDV)/3TC³ (BI)
- NVP + ZDV/3TC³ (BI)

2. **PI-Based Regimens (in alphabetical order)**

- ATV/r + (ABC or ZDV)/3TC³ (BI)
- FPV/r (once or twice daily) + either [(ABC or ZDV)/3TC³] or TDF/FTC³ (BI)
- LPV/r (once or twice daily) + either [(ABC or ZDV)/3TC³] or TDF/FTC³ (BI)

Hinweise:

• **NVP:**

- NVP should not be used in patients with moderate to severe hepatic impairment (Child-Pugh B or C)

- *NVP should not be used in women with pre-ARV CD4 count >250 cells/mm³ or men with pre-ARV CD4 count >400 cells/mm.*
- **ABC:**
 - *ABC should not be used in patients who test positive for HLA-B*5701.*
 - *Use ABC with caution in patients with high risk of cardiovascular disease or with pretreatment HIV RNA >100,000 copies/mL. (See text.)*

Acceptable Regimens (CI) (Regimens that may be selected for some patients but are less satisfactory than preferred or alternative regimens) **and Regimens that may be Acceptable but more definitive data are needed (CIII)**

1. NNRTI-Based Regimen

- **EFV + ddl + (3TC or FTC) (CI)**

2. PI-Based Regimens

- **ATV + (ABC or ZDV)/3TC³ (CI)**
- **DRV/r + (ABC or ZDV)/3TC³ (CIII)**

3. INSTI-Based Regimen

- **RAL + (ABC or ZDV)/3TC³ (CIII)**

4. CCR5 Antagonist-Based Regimens

- **MVC + ZDV/3TC³ (CI)**
- **MVC + TDF/FTC³ or ABC/3TC³ (CIII)**

Hinweise: EFV + ddl + (FTC or 3TC) has only been studied in small clinical trials. ATV/r is generally preferred over ATV. Unboosted ATV may be used when RTV boosting is not possible. MVC Tropism testing should be performed before initiation of therapy; only patients found to have only CCR5-tropic virus are candidates for MVC.

Regimens that may be acceptable but should be used with caution (Regimens that have demonstrated virologic efficacy in some studies but have safety, resistance, or efficacy concerns. See comments below.)

1. NNRTI-Based Regimens

- **NVP + ABC/3TC³ (CIII)**
- **NVP + TDF/FTC³ (CIII)**

2. PI-Based Regimens

- **FPV + [(ABC or ZDV)/3TC³ or TDF/FTC³] (CIII)**
- **SQV/r + TDF/FTC³ (CI)**
- **SQV/r + (ABC or ZDV)/3TC³ (CIII)**

Hinweise: Use NVP and ABC together with caution because both can cause HSRs within first few weeks after initiation of therapy. Early virologic failure with high rates of resistance has been reported in some patients receiving NVP + TDF + (3TC or FTC). Larger clinical trials are currently in progress. FPV/r is generally preferred over unboosted FPV. Virologic failure with unboosted FPV-based regimen may select mutations that confer cross resistance to DRV.

SQV/r : SQV/r was associated with PR and QT prolongation in a healthy volunteer study.

- *Baseline ECG is recommended before initiation of SQV/r.*
- *SQV/r is not recommended in patients with any of the following:*
 1. *pretreatment QT interval >450 msec*
 2. *refractory hypokalemia or hypomagnesemia*
 3. *concomitant therapy with other drugs that prolong QT interval*
 4. *complete AV block without implanted pacemaker*
 5. *risk of complete AV block*

	<p>Antiretroviral Components Not Recommended as Initial Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • ABC/3TC/ZDV (coformulated) as triple-NRTI combination regimen (BI) • ABC + 3TC + ZDV + TDF as quadruple-NRTI combination (BI) • ABC + ddi (BIII) • ABC + TDF (BIII) • DRV (unboosted) • DLV (BII) • ddi + TDF (BII) • T-20 (BIII) • ETR (BIII) • IDV (unboosted) (BIII) • IDV (RTV-boosted) (BIII) • NFV (BI) • RTV as sole PI (BIII) • SQV (unboosted) (BI) • d4T + 3TC (BI) • TPV (ritonavir-boosted) (BI)
<p>Thompson et al. (2010): Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection 2010 Recommendations of the International AIDS Society–USA Panel <i>(siehe auch Hammer et al. 2006)</i></p>	<p>Recommended Components of the initial antiretroviral regimen: <u>Dual NRTI Component</u></p> <p>Recommended:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tenofovir/emtricitabine <ul style="list-style-type: none"> ○ Available as fixed-dose combination alone and with efavirenz ○ Once daily ○ Low genetic barrier to resistance (emtricitabine) ○ Renal dysfunction, decreased bone mineral density associated with tenofovir influence choice <p>Alternative:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abacavir/lamivudine <ul style="list-style-type: none"> ○ Available as fixed-dose combination ○ Once daily ○ Weaker antiviral efficacy in treatment-naive patients with baseline HIV-1 RNA₁₀₀₀₀ copies/mL than tenofovir/emtricitabine ○ Low genetic barrier (lamivudine) ○ Need to screen for HLA-B*5701b to reduce risk of abacavir hypersensitivity ○ Abacavir may be associated with increased cardiovascular risk <p><u>Key third Agent:</u></p> <p>Recommended</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efavirenz^b <ul style="list-style-type: none"> ○ NNRTI class ○ Available in fixed-dose combination with tenofovir/emtricitabine, which has become standard-of-care comparator regimen in most clinical trials ○ Low genetic barrier ○ Major psychiatric illness, first trimester of pregnancy, or intention to become pregnant influences choice • Atazanavir/r^b <ul style="list-style-type: none"> ○ PI/r class ○ Once daily ○ Widely prescribed when PI/r is chosen for initial therapy ○ Leaves options for future regimens ○ Less lipogenic potential than lopinavir/r ○ Hyperbilirubinemia, need for acid-reducing agents, and risk of nephrolithiasis influence choice • Darunavir/r^c <ul style="list-style-type: none"> ○ PI/r class

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Once daily in treatment-naive patients ○ Limited experience in treatment-naive patients, presence of other options in most naive patients, and efficacy in patients with treatment experience, and multi drug resistant ○ virus influence choice ● Raltegravir^c <ul style="list-style-type: none"> ○ INSTI class (only 1 FDA approved at present time) ○ Twice daily ○ Low drug interaction potential ○ Rapid decline in HIV-1 RNA slope after initiation ○ Low genetic barrier ○ Limited experience in naive patients, presence of other options in most naive patients, and efficacy in treatment-experienced patients with multidrugresistant virus influence choice <p>Alternatives</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Lopinavir/r <ul style="list-style-type: none"> ○ PI/r class ○ Extensive clinical experience ○ Comparator PI/r in many trials ○ Only PI coformulated with ritonavir (heat stable) ○ Can be given once daily in naive patients ○ Potential for hyperlipidemia and gastrointestinal adverse effects influences choice ● Fosamprenavir/r <ul style="list-style-type: none"> ○ PI/r class ○ Profile similar to lopinavir/r ○ May be useful when other initial PI/r not tolerated ● Maraviroc <ul style="list-style-type: none"> ○ CCR5 antagonist class ○ Targets host protein (viral coreceptor) ○ Need to perform viral tropism assay before use ○ Limited clinical experience in treatment-naive patients ○ Strategically, may be more useful in treatmentexperienced patients or when primary (transmitted) drug resistance is present but viral population should be exclusively receptor 5 <p>-----</p> <p>^bBased on extensive clinical experience. ^cBased on antiviral efficacy and tolerability comparable to that of key third agents but more limited experience in treatment-naive patients.</p>
--	--

¹ Graduation: **A**= eindeutige Empfehlung; **B**= Im Allgemeinen ratsam; **C**= Vertretbar; **D**= Im Allgemeinen abzulehnen; **E**= Eindeutige Ablehnung / **I**= auf Basis mind. 1 RCT mit klinischen Endpunkten; **II**= Basis von Surrogatmarkerstudien oder Kohortendaten; **III**= Nach Expertenmeinung

² Geboostert mit Ritonavir.

³ 3TC may substitute for FTC or vice versa.

Institutionelle Hinweise

NHSC (2006)	<p><u>Therapie:</u> Maraviroc</p> <p><u>Zielgruppe:</u> Patients infected with HIV (treatment-naïve or experienced).</p> <p><u>Existing comparators and treatments:</u> Treatment is most effective with a combination of more than one drug from any of these groups⁴:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors: ABC, didanosine, FTC, 3TCe, stavudine, tenofovir and zalcitabine. Most treatment regimens contain at least two of these drugs. • Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors: Efavirenz and NVPe. • Protease Inhibitors: Amprenavir, ATV, FPV, idinavir, LPV, nelfinavir, ritonavir, saquinavir and tipranavir. • Fusion or Entry Inhibitor: Enfuvirtide
NHSC (2006)	<p><u>Therapie:</u> MK-0518 (Raltegravir)</p> <p><u>Zielgruppe:</u> Treatment experienced and treatment-naïve HIV patients.</p> <p><u>Existing comparators and treatments:</u> Treatment is most effective with a combination of more than one drug from any of these groups⁴:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors: ABC, didanosine, FTC, 3TCe, stavudine, tenofovir and zalcitabine. Most treatment regimens contain at least two of these drugs. • Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors: Efavirenz and NVPe. • Protease Inhibitors: Amprenavir, ATV, FPV, idinavir, LPV, nelfinavir, ritonavir, saquinavir and tipranavir. • Fusion or Entry Inhibitor: Enfuvirtide is licensed for treatment resistant infections.

Detallierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 04.10.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor HIV explode all trees	2113
#2	(#1 AND therapy)	1731
#3	(#2), from 2005 to 2011	822

Suchschritt 3:

Cochrane Reviews [14] | Other Reviews [23] | Clinical Trials [763] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [6] | Economic Evaluations [16] | Cochrane Groups [0]

13 Cochrane Reviews, 14 Other Reviews, 4 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 06.10.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "hiv infections/drug therapy"[MeSH Terms]	47335
#2	Search "hiv infections/drug therapy"[MeSH Terms] Filters: Meta-Analysis	175
#3	Search (systematic[Title/Abstract]) AND review[Title/Abstract]	42885
#4	Search (#1) AND #3	175
#5	Search (#1) AND #3 Filters: Publication date from 2005/01/01 to 2011/10/06	122
#6	Search (#2) OR #5 Filters: Publication date from 2005/01/01 to 2011/10/06	207

#6: 33 Treffer in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 05.10.2011

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "hiv"[MeSH Terms]	73583
#2	Search "hiv"[MeSH Terms] Filters: Guideline; Practice Guideline	98
#3	Search "hiv"[MeSH Terms] Filters: Publication date from 2006/01/01 to 2011/10/05; Guideline; Practice Guideline	27

#3: 12 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip sowie auf den Internetseiten des NICE und NHSC per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen HIV, HIV infection, HIV Infektion, 9antiretroviral therap*, antiretroviral treatment, drug therapy, therapy in verschiedenen Variationen gesucht. Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 78 Quellen.

Literatur:

Bartlett JA, Chen SS, Quinn JB. Comparative efficacy of nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in combination with efavirenz: results of a systematic overview. *HIV Clinical Trials* 2007; 8 (4): 221-6.

Bierman WF, van Agtmael MA, Nijhuis M, Danner SA, Boucher CA. HIV monotherapy with ritonavir-boosted protease inhibitors: a systematic review. *AIDS* 2009; 23 (3): 279-91.

Chou R, Fu R, Huffman LH, Korthuis PT. Initial highly-active antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor: discrepancies between direct and indirect meta-analyses. *Lancet* 2006; 368 (9546): 1503-15.

Chowers M, Gottesman BS, Leibovici L, Schapiro JM, Paul M. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors in combination therapy for HIV patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29 (7): 779-86.

Clumeck N, Pozniak A, Raffi F. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. Stand: April 2011.

http://www.iss.it/binary/farm/cont/EACS_Guidelines_2011.pdf, Zugriff am 06.10.2011 .

Correll T, Klibanov OM. Integrase inhibitors: a new treatment option for patients with human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy* 2008; 28 (1): 90-101.

Darbyshire J, Foulkes M, Peto R, Duncan W, Babiker A, Collins R, Hughes M, Peto Tim EA, Walker SA. Zidovudine (AZT) versus AZT plus didanosine (ddI) versus AZT plus zalcitabine (ddC) in HIV infected adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000; (3): CD002038.

Deutsche AIDS Gesellschaft (DAIG), Oesterreichische AIDS Gesellschaft (ÖAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. Stand: März 2010. http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinien_28-05-2010_V_late.pdf, Zugriff am 04.10.2011.

Deutsche AIDS Gesellschaft (DAIG), Oesterreichische AIDS Gesellschaft (ÖAIG). Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion. Stand: 2009. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134: 4S-S15.

Gazzard BG, Anderson J, Babiker A, Boffito M, Brook G, Brough G, Churchill D, Cromarty B, Das S, Fisher M, Freedman A, Geretti AM, Johnson M, Khoo S, Leen C, Nair D, Peters B, Phillips A, Pillay D, Pozniak A, Walsh J, Wilkins E, Williams I, Williams M, Youle M. British HIV Association Guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008. *HIV Med* 2008; 9 (8): 563-608.

Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner JS, Schooley RT, Jacobsen DM, Thompson MA, Carpenter CC, Fischl MA, Gazzard BG, Gatell JM, Hirsch MS, Katzenstein DA, Richman DD, Vella S, Yeni PG, Volberding PA. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2006; 296 (7): 827-43.

Hill A, Sawyer W. Effects of nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone on the efficacy of first-line boosted highly active antiretroviral therapy based on protease inhibitors: meta-regression analysis of 12 clinical trials in 5168 patients. *HIV Medicine* 2009; 10 (9): 527-35.

Li L, Sun T, Yang K, Zhang P, Jia WQ. Monoclonal CCR5 antibody for treatment of people with HIV infection. Stand: Mai 2010. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: 2010; (12): CD008439.

Mbuagbaw LCE, Irlam JH, Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. Stand: Februar 2009. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (12): CD004246.

National Horizon Scanning Centre. MK-0518 for infection with HIV: horizon scanning technology briefing (**Brief record**). Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC) 2006; -6.

National Horizon Scanning Centre. Maraviroc (UK 427857) for resistant HIV: horizon scanning technology briefing (**Brief record**). Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC) 2006; -6.

Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Bethesda (MD): Department of Health and Human Services (DHHS), 2011.

Shey M, Kongnyuy EJ, Shang J, Wiysonge CS. A combination drug of abacavir-lamivudine-zidovudine (Trizivir®) for treating HIV infection and AIDS. Stand: Mai 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; (3): CD005481.

Siegfried N, van Deventer Pieta JU, Mahomed FA, Rutherford GW. Stavudine, lamivudine and nevirapine combination therapy for treatment of HIV infection and AIDS in adults. Stand: Februar 2006. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; (2): CD004535.

Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Stavudine or zidovudine in three-drug combination therapy for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. Stand: Juli 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010; (8): CD008651.

Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Tenofovir or zidovudine in three-drug combination therapy with one nucleoside reverse transcriptase inhibitor and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. Stand: Juli 2009. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010; (10): CD008740.

Talbot M. HIV infection. Clin Evid (Online) 2008; London: BMJ Publishing Group Ltd , 2008.

Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JS, Rizzardini G, Telenti A, Gatell JM, Gunthard HF, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Reiss P, Richman DD, Volberding PA, Yeni P, Schooley RT. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. JAMA 2010; 304 (3): 321-33.

World Health Organization (WHO). Antiretroviral therapy for HIV infections in adults and adolescents: recommendation for a public health approach. 2010 Revision. Stand 2010.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf, Zugriff am 05.10.2011.

World Health Organization (WHO). Rapid advice Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Stand: November 2009. http://www.who.int/hiv/pub/arv/rapid_advice_art.pdf, Zugriff am 05.10.2011.